

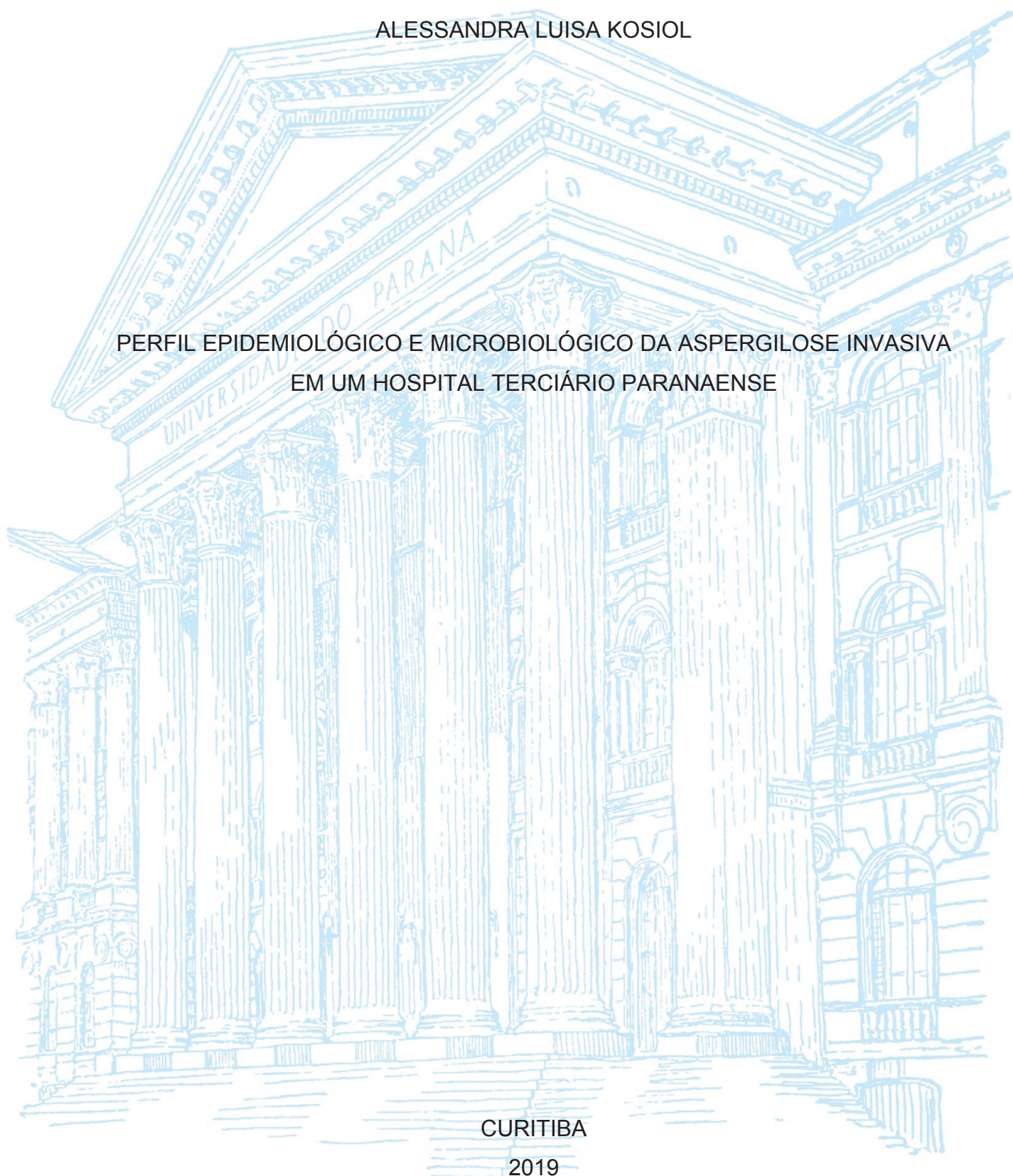
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALESSANDRA LUISA KOSIOL

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DA ASPERGILOSE INVASIVA
EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO PARANAENSE

CURITIBA

2019



ALESSANDRA LUISA KOSIOL

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DA ASPERGILOSE INVASIVA
EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO PARANAENSE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Área de concentração em Microbiologia, Departamento de Patologia Básica, Setor de Ciências Biológicas Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

CURITIBA

2019

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Giana Mara Seniski Silva – CRB/9 1406)

Kosiol, Alessandra Luisa

Perfil epidemiológico e microbiológico de aspergilose invasiva em um hospital terciário paranaense. / Alessandra Luisa Kosiol. – Curitiba, 2019. 60 p.: il.

Orientador: Flávio de Queiroz Telles Filho

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.

1. Aspergilose 2. Epidemiologia 3. Fatores de risco I. Título II. Telles Filho, Flávio de Queiroz, 1952 - III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.

CDD (22. ed.) 579.5657



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MICROBIOLOGIA,
PARASITOLOGIA E PATOLOGIA - 40001016044P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MICROBIOLOGIA, PARASITOLOGIA E PATOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de ALESSANDRA LUISA KOSIOL intitulada: Perfil Epidemiológico e Microbiológico da Aspergilose Invasiva em um Hospital Terciário Paranaense, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Junho de 2019.

FLAVIO DE QUEIROZ TELLES FILHO
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MARISOL DOMÍNGUEZ MURO
Avaliador Externo (UFPR/HC)

DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO
Avaliador Externo (UFPR)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Paraná (UFPR) e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia (PPGMPP) pelos ensinamentos durante essa trajetória.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte oferecido durante a realização desse mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho, por todos os ensinamentos e orientações nesses últimos 4 anos, e por ter me dado a oportunidade de realizar esse mestrado.

À equipe do laboratório de micologia do CHC/UFPR e Patrícia Herkert pela ajuda com os isolados e com a seleção dos casos estudados.

À equipe do Departamento de Microbiologia Médica e Doenças Infecciosas do Hospital Canisius-Wilhelmina (CWZ) pelo sequenciamento dos materiais enviados.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo do CHC/UFPR pela ajuda em me disponibilizar tantos prontuários em períodos tão difíceis.

A Teresinha Keiko Kojo, enfermeira do STMO, pelas informações dadas acerca do próprio setor, me ajudando a entender melhor sobre o funcionamento de tudo.

A Graciele de Matia, por ter me incentivado a realizar esse mestrado e por ter me ajudado tanto a crescer pessoal e profissionalmente.

Aos pacientes, sem os quais não seria possível realizar esse trabalho.

Aos meus amigos, em especial Bruna, Evelyn e Renato, por me incentivarem sempre nos momentos mais difíceis e por comemorar cada pequena vitória junto comigo.

A minha irmã, Andressa, pelo companheirismo durante toda a minha vida.

Aos meus pais, Ana e Vinicius, por guiarem todos os meus passos até aqui e por sempre terem acreditado em mim e me incentivado a alcançar todos os meus objetivos.

A todos que participaram dessa minha jornada, de perto ou de longe, muito obrigada!

RESUMO

A aspergilose invasiva (AI) é a principal infecção fúngica invasiva que acomete pacientes imunocomprometidos, principalmente aqueles em tratamento para doenças hematológicas. Esse estudo retrospectivo visa avaliar as características epidemiológicas e microbiológicas da AI em um hospital terciário paranaense entre 2007 e 2017, e compará-las com um levantamento realizado em 1996-2006 na mesma instituição. Ao longo de todos os anos estudados, foram encontrados 71 casos de AI, com uma incidência de 3,9 casos de AI a cada 10 mil internações. A maioria dos casos ocorreu após o tratamento quimioterápico de doença hematológica. Ainda assim, aproximadamente 44% dos casos estudados estavam diretamente relacionados a transplante de células tronco hematopoiéticas, com uma incidência de 3,5 casos a cada 100 transplantes. Foram encontrados apenas 9 isolados de *Aspergillus* sp., dos quais apenas 5 estavam disponíveis para identificação molecular, a qual indicou uma maior prevalência de *A. fumigatus* nessa população (80%). Dentro de 12 semanas de acompanhamento, 56% dos pacientes evoluíram a óbito. Quando comparado com o período anterior, foi encontrada diminuição no tempo entre a primeira manifestação clínica e o diagnóstico, com a implementação do teste de detecção de galactomanana, e diminuição da mortalidade.

Palavras-chave: Aspergilose Invasiva. Epidemiologia. *Aspergillus*. Fatores de Risco. Infecção Fúngica Invasiva.

ABSTRACT

Invasive aspergillosis (IA) is the main invasive fungal disease that affects immunocompromised patients, especially those in treatment for hematologic diseases. This retrospective study aims to evaluate the epidemiological and microbiological characteristics of IA in a tertiary hospital in Paraná/Brazil between 2007 and 2017, and to compare them with a survey carried out in 1996-2006 in the same institution. Throughout all the studied years, 71 cases of IA were found, with an incidence of 3.9 cases of IA per 10,000 admissions. The majority of cases occurred after chemotherapy treatment of haematological disease. Nevertheless, approximately 44% of the cases studied were directly related to hematopoietic stem cell transplantation, with an incidence of 3.5 cases per 100 transplants. Only 9 isolates of *Aspergillus* sp. were found, of which only 5 were available for molecular identification, which indicated a higher prevalence of *A. fumigatus* in this population (80%). Within 12 weeks, 56% of the patients died, some due to AI, others due to the underlying disease or different hospitalization complications. When compared to the study conducted in 1996-2006, it was possible to find a decrease in the time between the first clinical manifestation and the diagnosis and, with the implementation of the galactomana detection test, there was a decrease in mortality.

Keywords: Invasive Aspergillosis. Epidemiology. *Aspergillus*. Risk factors. Invasive Fungal Disease

LISTA DE FIGURAS

<u>FIGURA 1 – CICLO INFECCIOSO DE <i>A. fumigatus</i> EM PACIENTES</u>	
<u>IMUNOCOMPROMETIDOS</u>	16
<u>FIGURA 2 – GRÁFICO DE OCORRÊNCIA DE ASPERGILOSE INVASIVA</u>	32
<u>FIGURA 3 – GRÁFICO DE OCORRÊNCIA DE ASPERGILOSE INVASIVA EM</u>	
<u>RECEPTORES DE TCTH</u>	32
<u>FIGURA 4 – CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA ESTIMATIVA DA SOBREVIVÊNCIA À AI</u>	
	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

<u>QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA ASPERGILOSE INVASIVA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS EORTC/MSG (2008)</u>	22
<u>TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES</u>	33
<u>TABELA 2 – DETALHAMENTO DOS TCTHS REALIZADOS QUANTO AO TIPO DE DOADOR E À FONTE DAS CÉLULAS TRANSPLANTADAS</u>	35
<u>TABELA 3 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</u>	35
<u>TABELA 4 – IDENTIFICAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DOS ISOLADOS CLÍNICOS</u>	36
<u>TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE OS CASOS DE AI EM RECEPTORES DE TCTH OCORRIDOS EM 1996-2006 E 2007-2017</u>	43

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAS	- Anemia Aplástica Severa
AF	- Anemia de Fanconi
AI	- Aspergilose Invasiva
CHC/UFPR	- Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CMV	- Citomegalovírus
CTC	- Corticosteroides
DECH	- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECIL-6	- <i>European Conference in Infections in Leukemia</i>
EORTC	- <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESCMID	- <i>European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease</i>
HEPA	- <i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
HLA	- Antígeno Leucocitário Humano
IDSA	- <i>Infections Diseases Society of America</i>
IFI	- Infecção Fúngica Invasiva
LBA	- Lavado Bronco Alveolar
LLA	- Leucemia Linfoide Aguda
LMA	- Leucemia Mieloide Aguda
LMC	- Leucemia Mieloide Crônica
MSG	- <i>Mycoses Study Group</i>
NIH	- <i>National Institutes of Health</i>
PCR	- Reação em Cadeia da Polimerase
QTAR	- Quimioterapia de Alto Risco
SMD	- Síndrome Mielodisplásica
SNC	- Sistema Nervoso Central
STMO	- Serviço de Transplante de Medula Óssea
TCTH	- Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TNF	- Fator de Necrose Tumoral
TOS	- Transplante de Órgão Sólido
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	11
<u>2 OBJETIVOS</u>	13
<u>2.1 OBJETIVO GERAL</u>	13
<u>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	13
<u>3 REVISÃO DE LITERATURA</u>	14
<u>3.1 O GÊNERO <i>Aspergillus</i></u>	14
<u>3.2 ASPERGILOSE INVASIVA</u>	15
<u>3.2.1 Patogenia</u>	15
<u>3.2.2 Fatores de risco</u>	17
<u>3.2.3 Sinais clínicos</u>	18
<u>3.2.4 Diagnóstico</u>	19
<u>3.2.4.1 Exames radiológicos</u>	19
<u>3.2.4.2 Galactomanana</u>	20
<u>3.2.4.3 Exame micológico e cultura</u>	21
<u>3.2.4.4 Exame histopatológico</u>	21
<u>3.2.4.5 Métodos moleculares</u>	21
<u>3.2.5 Classificação</u>	22
<u>3.2.6 Tratamento</u>	23
<u>3.2.7 Resistência</u>	23
<u>3.2.8 Epidemiologia</u>	24
<u>3.2.9 Histórico da instituição</u>	25
<u>4 METODOLOGIA</u>	28
<u>4.1 LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO</u>	28
<u>4.2 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DOS ISOLADOS DE <i>Aspergillus</i> spp.</u>	30
<u>4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	30
<u>5 RESULTADOS</u>	31
<u>6 DISCUSSÃO</u>	39
<u>7 CONCLUSÃO</u>	45
<u>REFERÊNCIAS</u>	46
<u>APÊNDICE 1 – FICHA CLÍNICA DE COLETA DE DADOS</u>	52

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que o Reino *Fungi* englobe aproximadamente cinco milhões de espécies, a maioria não patogênica para mamíferos. Ao se reproduzirem de maneira assexuada, os fungos produzem grandes quantidades de conídios, que podem dispersar-se tanto pela água como pelo ar (HEILMANN-CLAUSEN et al., 2015). Dependendo das condições ambientais, a concentração de conídios anemófilos, pode variar significativamente. Espécies do gênero *Aspergillus* spp., são as mais frequentemente isoladas do ar, seguidas de *Cladosporium* spp e *Penicillium* spp. (AGHAEI-GHAREHBOLAG et al., 2018). Apesar de estarem amplamente dispersos, os fungos geralmente são inofensivos aos humanos, entretanto, algumas espécies podem ser patogênicas, causando doença em hospedeiros imunocompetentes ou imunodeprimidos (ARVANITIS, MYLONAKIS, 2015),

As infecções fúngicas invasivas (IFIs) constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos. Apesar dos avanços em seu diagnóstico e no desenvolvimento de novos agentes antifúngicos, utilizados tanto em profilaxia como na terapêutica, as IFIs são detentoras de índices de mortalidade entre 50 e 80% (AJMAL et al., 2018; CAVAYAS, YUSSUF, PORTER, 2018; KRIENGKAUYKIAT, ITO, DADWAL, 2011; LIEN et al., 2018). As populações de risco para IFI são constituídas principalmente de receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e de transplante de órgão sólido (TOS), pacientes com doença hematológica maligna, pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva (UTI) e ainda aqueles que utilizam corticoesteróides em altas doses ou inibidores de fator de necrose tumoral (TNF) (KOSMIDIS, DENNING, 2015; KRIENGKAUYKIAT, ITO, DADWAL, 2011; ŞEYHOĞLU, 2018).

A aspergilose e a candidíase invasivas são as IFIs mais prevalentes em hospitais terciários em todo o mundo (CAVAYAS, YUSSUF, PORTER, 2018; KRIENGKAUYKIAT, ITO, DADWAL, 2011; LIEN et al., 2018). O Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) é uma instituição com 360 leitos ativos, com uma média de 1.190 internações por mês. Quanto aos transplantes, os mais realizados são os TCTH. Não são realizados procedimentos de transplante de órgão sólido, com exceção de transplante hepático. A AI é vista com maior frequência nos setores que prestam assistência aos

pacientes com doença hematológica maligna: Quimioterapia de Alto Risco (QTAR) e Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO).

Esse trabalho visa atualizar e complementar os dados epidemiológicos da aspergilose invasiva em pacientes internados Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, tendo em vista que o último estudo observacional nessa instituição foi publicado no ano de 2008 e foi referente aos casos ocorridos em pacientes internados apenas no Serviço de Transplante de Medula Óssea entre janeiro de 1996 e outubro de 2006 que tiveram o patógeno isolado, pois o ensaio de dosagem de galactomanana não estava disponível nesse período (CARVALHO-DIAS et al., 2008). Serão avaliados os dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos de todos os casos de aspergilose invasiva provável e provada ocorridos na instituição entre 2007 e 2017.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar características epidemiológicas da Aspergilose Invasiva (AI) provável ou provada, observando os fatores de risco do hospedeiro e os métodos diagnósticos empregados e avaliar se houve melhora no manejo dessa infecção por parte da instituição estudada.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a incidência da AI e descrever os principais fatores de risco associados;
- Avaliar características epidemiológicas, clínicas e radiológicas de pacientes com aspergilose invasiva por diferentes espécies de *Aspergillus*; comparando os com dados coletados do mesmo hospital em período anterior e com outros dados da literatura;
- Identificar molecularmente os isolados viáveis de *Aspergillus* spp. clínicos depositados na micoteca do Laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas/UFPR.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O GÊNERO *Aspergillus*

Os fungos do gênero *Aspergillus* são caracterizados por serem fungos filamentosos e sapróbios de ampla distribuição mundial. São encontrados em vários ambientes, principalmente no solo, ar, poeira, fontes de água, crescendo em plantas e decompondo matéria orgânica; (DESOBEAUX, CRAY, 2017; PASTRONE et al., 2018; SCHMIEDEL, ZIMMERLI, 2016).

São importantes economicamente por serem patógenos de plantas e animais, incluindo seres humanos, participam do processo de deterioração de alimentos e acúmulo de micotoxinas, e possuem um rico perfil enzimático, utilizado na indústria biotecnológica, em processos de fermentação e produção de antibióticos, ácidos orgânicos e medicamentos (MOURA, CERQUEIRA, ALMEIDA, 2018; PERRONE et al., 2007; SAMSON, VARGA, 2009; SAMSON et al., 2014).

Esse gênero possui mais de 260 espécies, os quais são subdivididos em quatro subgêneros, que por sua vez são subdivididos em 20 complexos, cada complexo contém espécies estritamente relacionadas. Mas, apenas cerca de 30 espécies podem ser patógenas para o ser humano (DARLING, MILDER, 2018; SAMSON et al., 2014).

Conídios de *Aspergillus* spp. e de outros fungos anemófilos tem como principal porta de entrada, os seios da face e as vias aéreas inferiores. Geralmente, não levam ao desenvolvimento de doenças, mas quando há alteração na estrutura ou funcionalidade das mucosas das vias aéreas ou ainda mesmo disfunção do sistema imunológico (CHOTIRMALL, et al., 2013). Mas, em alguns casos, dependendo da virulência do fungo em questão e do estado do sistema imunológico do hospedeiro, esses fungos são capazes de causar um amplo espectro de síndromes clínicas, tais como (KRENKE, GRABCZAK, 2011; PAULUSSEN et al., 2017):

- Micotoxicoses – dada pela ingestão de aflatoxinas;
- Formas alérgicas – podendo causar a aspergilose broncopulmonar alérgica, broncoalveolite extrínseca, asma, rinosinusite;
- Formas superficiais – ceratite, otomicose e onicomicose;

- Formas crônicas – curso clínico que ultrapassa 3 meses – aspergilose pulmonar cavitária, colonização intracavitária (pulmonar ou sinusal), colonização endobrônquica e infecção pulmonar fibrosante;
- Formas invasivas – infecção de rápida evolução que pode acometer os pulmões e seios da face ou disseminar-se para outros órgãos.

3.2 ASPERGILOSE INVASIVA

O gênero *Aspergillus* é composto por aproximadamente 260 espécies, destas, menos de 10% são capazes de causar a Aspergilose Invasiva (AI). A invasão do parênquima pulmonar e do tecido vascular ocorre, principalmente em pacientes gravemente imunocomprometidos, essa população representa aproximadamente 90% dos casos. Foi descrita pela primeira vez por Rankin, em 1953 (BARTON, 2013; LANE et al., 2018; SUGUI et al., 2014).

O desenvolvimento de novas terapias mais agressivas para doenças onco-hematológicas e o aumento da sobrevida de pacientes imunocomprometidos levaram a um aumento na incidência da AI nos últimos anos (APSEMIDOU, et al., 2018; DARLING, MILDER, 2018; PEPPEL et al., 2018). Estima-se que ocorram mais de 250 mil novos casos ao ano (JENKS, SALZER, HOENIGL, 2018).

O desfecho desfavorável da AI está associado a falta de diagnóstico rápido, ao grande número de outras comorbidades nesses pacientes, à baixa performance de testes microbiológicos e ao desconhecimento da AI por algumas especialidades médicas. Uma complicação relatada recentemente foi a de desenvolvimento de resistência a antifúngicos da classe dos triazólicos, em que a maioria dos casos, quando tratados de forma errada, evoluem a óbito (CHOWDHARY, SHARMA, MEIS, 2018).

3.2.1 Patogenia

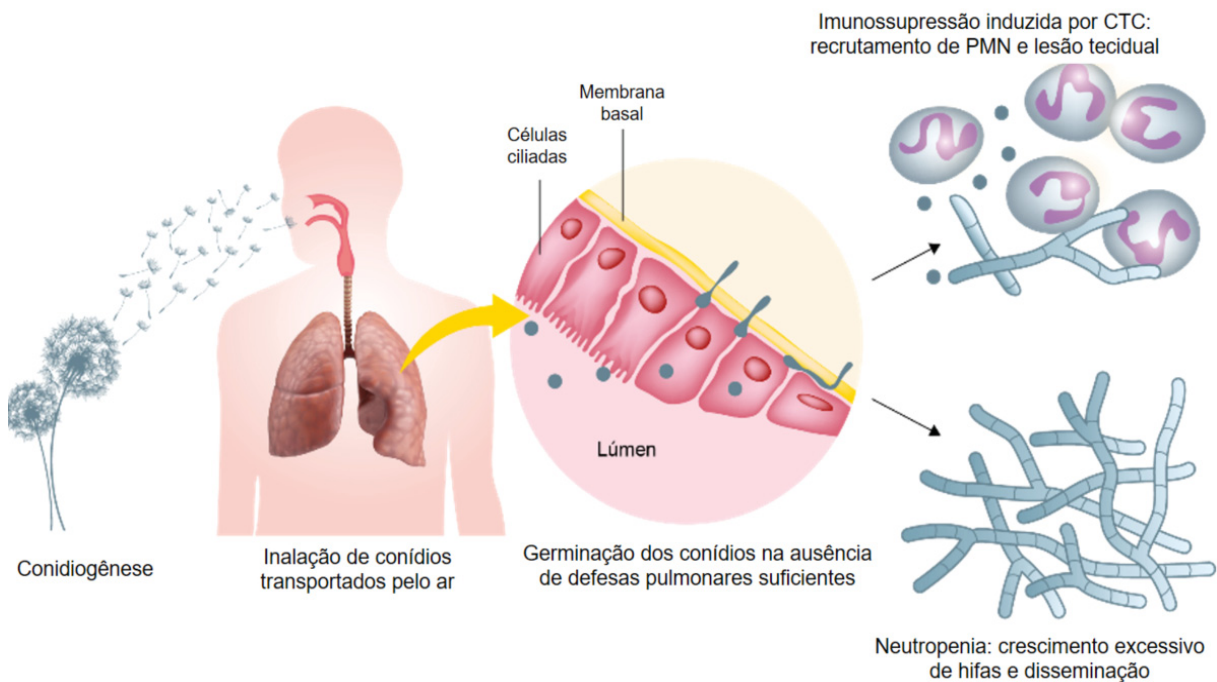
Os conídios são inalados e adentram o trato respiratório inferior, atingindo os alvéolos, onde se ligam a proteínas surfactantes e perdem o caráter hidrofóbico. As células epiteliais fazem endocitose do conídio, o qual torna-se metabolicamente ativo em 30 min, e germina dentro de 6 a 8 horas, dando início a produção de hifas. Os tubos de germinação produzem proteases que degradam o envoltório da célula

epitelial e a parede do vaso sanguíneo adjacente, crescendo no interior do vaso e liberando as hifas. Dentro da corrente sanguínea, as hifas se aderem às células endoteliais, secretam proteases e continuam o crescimento pelo tecido vascular e outros órgãos, além de induzir produção de tromboplastina, fator que promove coagulação, dando origem a coágulos (PAULUSSEN et al., 2017).

Pacientes imunocompetentes, no primeiro contato dos conídios com as células epiteliais recrutam macrófagos alveolares e neutrófilos para fagocitose de conídios e hifas, respectivamente. Na ausência de neutrófilos, não há impedimento para crescimento das hifas, as quais crescem destruindo o parênquima pulmonar e adentram a circulação sanguínea. A disseminação para outros órgãos por via hematogênica ocorre em cerca de 25% dos casos (DESOBEAUX, CRAY, 2017; HERRERA, HUSAIN, 2018; KANJ, ABDALLAH, SOUBANI, 2018).

O ciclo infeccioso de *Aspergillus* spp. está esquematizado na FIGURA 1.

FIGURA 1 – CICLO INFECCIOSO DE *A. fumigatus* EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS



FONTE: Adaptado de DEGENAIS; KELLER (2009)

O período de incubação depende da patogenicidade da espécie e dos fatores do hospedeiro, podendo variar de 2 dias a alguns meses (DARLING, MILDER, 2018).

O principal agente etiológico da AI é o *A. fumigatus*, causador de 68-72% dos casos. É o mais prevalente devido ao pequeno tamanho dos seus conídios, que conseguem adentrar os alvéolos pulmonares com maior facilidade, e à maior habilidade de crescimento a 37°C, quando comparado a outras espécies do mesmo gênero. A segunda espécie mais prevalente é *A. flavus*, responsável por 10-17% dos casos, é frequentemente isolado em casos de AI extrapulmonar e em países em desenvolvimento. Outros fungos frequentemente associados ao desenvolvimento de AI são *A. niger* e *A. terreus* (APSEMIDOU et al., 2018; BARTON, 2013; PASTRONE et al., 2018; PAULUSSEN et al., 2017; SUGUI et al., 2015).

3.2.2 Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AI estão associados à condição clínica do hospedeiro, sendo que os mais importantes estão relacionados com a funcionalidade do sistema imunológico. A neutropenia prolongada é considerada como o principal fator de risco, pois o crescimento fúngico permanece descontrolado na ausência de neutrófilos, essa condição é comumente encontrada em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas, no período de quimioterapia de indução a remissão, e receptores de TCTH. Outras formas de imunossupressão também podem estar associadas a AI (HERBRECHT et al., 2012; HERRERA, HUSAIN, 2018; TACCONE et al., 2015).

A doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) também é considerada como fator de risco, pois implica na necessidade de terapia imunossupressora com corticosteroides, os quais afetam negativamente a função dos macrófagos alveolares e debilitam a ação da resposta imune adaptativa (DESOBEAUX, CRAY, 2017; HERBRECHT et al., 2012; PATTERSON et al., 2016).

A segunda população mais atingida por AI é a de pacientes críticos internados em UTIs, e estão constantemente associadas a altas taxas de mortalidade. O problema é que nesses indivíduos não são encontrados os mesmos fatores de risco do paciente onco-hematológico, raramente é encontrada neutropenia nesses casos. Muitos deles estão associados a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exacerbada, com necessidade de terapia com corticoides sistêmicos e antibióticos de amplo espectro. Os seguintes fatores estão associados a uma maior incidência de AI: falência múltipla de órgãos, ventilação mecânica

prolongada, infecções concomitantes, hemodiálise, diabetes mellitus tipo II e cirrose hepática (PATTERSON et al., 2016; POZO, ALONSO, GARCIA, 2018; SCHMIEDEL, SIMMERLI, 2016; VERMA et al., 2019).

Depois da pandemia de influenza H1N1 em 2009, surgiram vários artigos demonstrando uma relação entre a infecção por influenza e o desenvolvimento de AI. Ainda não está completamente elucidado o motivo dessa associação, mas os potenciais mecanismos levantados até agora são: lesão do epitélio pulmonar, influenza promove inibição da atividade de macrófagos e regulação positiva de interleucina 10, a qual promove o desenvolvimento fúngico, e também a utilização de corticosteroides no tratamento da infecção viral (AJMAL et al., 2018; LAMOTH, CALANDRA, 2018; VANDERBEKE et al., 2018).

Outros vírus associados ao desenvolvimento da AI é o citomegalovírus (CMV). Ele é uma das principais complicações pós-transplante, e geralmente é indicativo de grave imunocomprometimento. Não se sabe se a relação entre CMV e AI é devido a deficiência imunológica secundária a infecção ou se é consequência da terapia antiviral empregada (YONG, SLAVIN, KONOYIANNIS, 2018)

Existem ainda os fatores de risco do ambiente, referentes ao local ao qual o paciente está exposto, seja ele em casa ou no hospital. Durante construções e reformas, ou até mesmo atividades de jardinagem, ocorre a ressuspensão nos conídios no ar. A fim de reduzir o contato entre o hospedeiro e os conídios em ambientes hospitalares, são utilizados filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*) nas unidades de internamento de pacientes onco-hematológicos e transplantados (HERBRECHT et al., 2012; KAYA, OZAKI, OKUMURA, 2018).

3.2.3 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da AI são muito variáveis, inespecíficos e, em alguns casos, sutis (PATTERSON et al., 2016; TACCONE et al., 2015).

No caso da AI pulmonar, podem ser encontrados: febre, dor torácica, tosse, dispneia e hemoptise, sintomas encontrados em diversas condições pulmonares. A forma sinusal pode se apresentar com obstrução nasal, epistaxe, secreção nasal purulenta. Mas, no caso de AI disseminada, podem ocorrer lesões de pele, cefaleia, alteração do nível de consciência e convulsões (CHEN et al., 2011; JENKS,

HOENIGL, 2018; JENKS, SALZER, HOENIGL, 2018; LEHRNBECHER et al., 2018; PASTRONE et al., 2018).

Além do sítio afetado, os sinais variam de acordo com o estado do sistema imunológico do hospedeiro. Por exemplo, pacientes não neutropênicos apresentam febre em 95% dos casos, e os sinais respiratórios acontecem com menos frequência, como a tosse e dor torácica, em 33 e 11% dos casos, respectivamente. Em pacientes neutropênicos, a febre aparece em cerca de 70% dos pacientes, já tosse e dor torácica acontecem em 67 e 28%. Mas, quando se considera a hemoptise, é mais frequente em não neutropênicos, mesmo que a angioinvasão só ocorre em pacientes neutropênicos (JENKS, HOENIGL, 2018; MCCARTHY, WALSH, 2018). Muitas vezes, os pacientes gravemente imunocomprometidos, com maior risco de progressão rápida da doença, apresentam poucos ou nenhum sinal de infecção (DARLING, MILDER, 2018).

3.2.4 Diagnóstico

Suspeita-se de AI quando um caso apresenta neutropenia prolongada, acima de 10 dias, associada a febre de foco desconhecido e não responsiva à terapia com antibióticos de amplo espectro (SHERIF, SEGAL, 2010). Mas ainda é um diagnóstico complicado devido à baixa suspeita clínica, principalmente em pacientes críticos, e achados clínicos inespecíficos, e muitas vezes países em desenvolvimento não possuem fácil acesso a ferramentas diagnósticas modernas (FALCI, STADNIK, PASQUALOTTO, 2017).

O diagnóstico da AI é baseado em: fatores de risco do paciente, sinais e sintomas apresentados, sinais radiológicos, análise histopatológica e evidência microbiológica, seja essa direta, por meio do isolamento do agente etiológico em algum meio de cultura, ou indireta, pela detecção de antígenos no soro ou em outros fluidos biológicos (OSTROSKY-ZEICHNER, 2012; PAULUSSEN *et al.*, 2017).

3.2.4.1 Exames radiológicos

O exame mais utilizado para diagnóstico da AI é a tomografia computadorizada, principalmente de tórax, mas os sinais radiológicos encontrados, assim como os sinais clínicos, são inespecíficos. Geralmente são encontradas

opacidades, consolidações, nódulos, massas, derrame pleural, opacidades em vidro fosco. O sinal clássico da AI, mas não exclusivo, é o sinal do halo: nódulo circundado por atenuação em vidro fosco, sinal indicativo de hemorragia. De acordo com a progressão da doença, podem ser encontradas escavações e outros sinais de resolução da AI (MOURA, CERQUEIRA, ALMEIDA, 2018; ULLMAN et al., 2018; WARRIS, LEHRNBECHER, 2017).

As anormalidades radiológicas diferem de acordo com o estado imunológico do hospedeiro. Como geralmente não ocorre angioinvasão em pacientes não neutropênicos, os sinais de hemorragia não são encontrados. As imagens, nesse caso, são semelhantes aos de pneumonia bacteriana ou até mesmo de exacerbação de DPOC. Podem ser encontradas opacidades centrolobulares peribrônquicas, com padrão de árvore em brotamento, e espessamento brônquico (DAVIES et al., 2014; HERRERA, HUSAIN, 2018).

Radiografia de tórax não é utilizada, pois os sinais encontrados são comuns a grande parte das infecções pulmonares: nódulos, opacidades, infiltrados nodulares e diminuição da transparência pulmonar (MOURA, CERQUEIRA, ALMEIDA, 2018).

3.2.4.2 Galactomanana

A galactomanana é um polissacarídeo presente na parede celular de *Aspergillus* spp., esse antígeno é liberado durante o crescimento de hifas nos tecidos, e pode ser detectado em sangue, lavado broncoalveolar (LBA) e líquido cefalorraquidiano (LCR) (WARRIS, LEHRNBECHER, 2017).

A sensibilidade do ensaio de detecção de galactomanana por ELISA em soro é de 21 a 86%, e a especificidade é de 90 a 96%, quando considerado um *cut-off* de 0,5. A menor sensibilidade ocorre em soros de pacientes não neutropênicos, por não ocorrer angioinvasão (HERRERA, HUSAIN, 2018).

A detecção em LBA é mais sensível devido a maior carga fúngica nas vias aéreas do que em amostras de sangue. É utilizado um *cut-off* de 1,5 para aumentar a especificidade do teste. A sensibilidade varia de 60 a 90% e especificidade de 90 a 96% (FARMAKIOTIS et al., 2019; ULLMANN et al., 2018).

Podem ser utilizadas amostras de líquido para diagnosticar casos de AI no sistema nervoso central (SNC), mas a técnica ainda não foi completamente validada (CHONG et al., 2015).

Resultados falso-positivos podem ocorrer em pacientes em uso de amoxicilina ou ampicilina, pois são antibióticos derivados de fungos do gênero *Penicillium*, em pacientes com mucosa danificada, pois os fungos presentes em alimentos podem ser liberados na corrente sanguínea, ou quando há contaminação de cateter com *Aspergillus*, que podem adentrar a corrente sanguínea sem o desenvolvimento da AI. Resultados falso-negativos são vistos em pacientes durante terapia antifúngica (DIB et al., 2018; FARMAKIOTIS et al., 2019; KAYA, OZAKI, OKUMURA, 2018; MOURA, CERQUEIRA, ALMEIDA, 2018)

3.2.4.3 Exame micológico e cultura

Métodos que necessitam de cultura demandam longo tempo para o crescimento do fungo, além de possuir baixa sensibilidade, entre 30 e 50%, também podem ser falso-negativas se a amostra for coletada após o início da terapia antifúngica (FALCI, STADNIK, PASQUALOTTO, 2017).

Geralmente não há crescimento de *Aspergillus* spp. em hemocultura, mesmo em infecções disseminadas, e a cultura de amostras do trato respiratório, como escarro e LBA, resultam em baixa sensibilidade, e podem estar presentes em infecções e colonizações das vias aéreas (BARTON, 2013; KOO et al., 2014; TONG, SHEN, XU, 2018).

3.2.4.4 Exame histopatológico

Quando encontrado em análises histopatológicas, os fungos do gênero *Aspergillus* se apresentam como hifas septadas e hialinas com ramos dicotômicos em ângulos de 45° e largura uniforme (MOURA, CIRQUEIRA, ALMEIDA, 2018). Mas, em muitos casos, não é possível realizar biópsias devido ao risco de sangramentos devido à trombocitopenia induzida pela quimioterapia antineoplásica ou ainda pelo risco de infecções secundárias (DARLING, MILDER, 2018).

3.2.4.5 Métodos moleculares

A utilização de métodos moleculares, como a reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção de material genético de *Aspergillus* tende a facilitar o diagnóstico, mas ainda não foram padronizados para utilização em larga escala.

Dependendo da amostra utilizada, essa investigação também não consegue diferenciar infecção de colonização (FALCI, STADNIK, PASQUALOTTO, 2018).

3.2.5 Classificação

Assim como o restante das IFI, a AI é classificada de acordo com a probabilidade, baseando-se em critérios do hospedeiro, aspectos radiológicos e microbiológicos. Os padrões para classificação foram estabelecidos pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) e pelo Grupo de Estudos de Micoses (MSG– *Mycoses Study Group*) em 2002, e revisados em 2008. A doença pode ser classificada em provada, provável ou possível, e os critérios para cada uma delas estão descritos no QUADRO 1. (PAUW et al., 2008).

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA ASPERGILOSE INVASIVA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS EORTC/MSG (2008)

PROVADA	PROVÁVEL	POSSÍVEL
Exame histopatológico, citopatológico ou microscópico direto mostrando formas de hifas com evidências de lesão associada no tecido	Um fator de hospedeiro	
	E	Um fator de hospedeiro
OU	Um critério clínico	E
Isolamento do fungo por cultura de amostra obtida por procedimento estéril de local normalmente estéril	E	Um critério clínico
	Critério microbiológico	

FONTE: Adaptado de (PAUW et al., 2008).

São considerados fatores de hospedeiro: histórico de neutropenia prolongada recente (<500 neutrófilos/mm³ por >10 dias), receptores de TCTH alogênico, tratamento com medicamentos supressores de células T imunológicas, uso prolongado de corticosteroide, imunodeficiência grave hereditária (PAUW et al., 2008, HOENIGL et al., 2012).

O critério clínico empregado para a AI é a evidência de infecção fúngica do trato respiratório inferior, traqueobronquite, infecção sinusal ou de sistema nervoso central (PAUW et al., 2008, HOENIGL et al., 2012).

Para os critérios microbiológicos são aceitos: citologia, microscopia direta, cultura e detecção de antígenos fúngicos, como a galactomanana (PAUW et al., 2008, HOENIGL et al., 2012).

3.2.6 Tratamento

Os *guidelines* que direcionam as formas de diagnóstico, tratamento e profilaxia para a AI são elaborados a partir de consensos. Os mais recentes são: ECIL-6 (*European Conference in Infections in Leukemia*; TISSOT et al., 2017), ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; ULLMAN et al., 2018) e IDSA (*Infections Diseases Society of America*, PATTERSON et al., 2016).

O tratamento indicado para a AI em todos os *guidelines* é feito com voriconazol ou isavuconazol, sendo que este é tão eficaz quanto o voriconazol, mas mais tolerável pelo hospedeiro. No caso de falência do tratamento, é indicado que a terapia de salvamento seja feita com anfotericina B formulação lipídica ou anfotericina B lipossomal (PATTERSON et al., 2016; TISSOT et al., 2017; ULLMAN et al., 2018).

Mesmo na vigência de terapia antifúngica, para um desfecho favorável, é necessário que o funcionamento do sistema imunológico seja reestabelecido (DARLING, MILDNER, 2018; DENIS et al., 2018; FELDMAN, VYAS, MANSOUR, 2019).

3.2.7 Resistência

Voriconazol tem sido a terapia de escolha desde a década de 90, mas a partir de 2000 foi identificado o aumento no número de registros de espécies de *Aspergillus*, especialmente *A. fumigatus*, com fenótipo de resistência a azólicos (CHOWDHARY, SHARMA, MEIS, 2017).

Os azólicos agem inibindo a enzima 14 α -demetilase, codificada pelo gene *cyp51A*. Mutações nesse gene podem interferir na ligação do fármaco com o sítio de

ação, ou ainda mesmo alterar a captação do fármaco, levando a fenótipos de resistência. Essas mutações podem ser resultantes do tratamento de um único paciente, mas é mais frequentemente associada à exposição dos fungos a agentes fungicidas azólicos no meio ambiente, utilizados na produção de alimentos e plantas e também na preservação de materiais. A mutação mais frequentemente encontrada em amostras clínicas e ambientais é TR34/98H e resulta em um fenótipo de resistência pan-azólica (CHOWDHARY, SHARMA, MEIS, 2017; LESTRADE et al., 2019).

Mesmo com os *guidelines* indicando que a terapia inicial deve ser realizada com voriconazol ou isavuconazol, cada centro deve avaliar as taxas locais de resistência e adaptar qual terapia empírica deve ser empregada (PEPPEL et al., 2019).

3.2.8 Epidemiologia

Na década de 90, estimava-se que ocorria de um a dois casos de AI a cada 100 mil pessoas, mas com os avanços na terapia de doenças onco-hematológicas e melhor manejo nos transplantes, houve melhora na sobrevida de pacientes imunocomprometidos, e aumento na incidência de AI nessa população. Estima-se que em 2017 houveram 250 mil casos de AI no mundo (APSEMIDOU et al., 2018; MOURA, CERQUEIRA, ALMEIDA, 2018; JENKS, SALZER, HOENIGL, 2018). Nas últimas décadas houve melhora no desfecho clínico desses pacientes, pois com o diagnóstico mais rápido, a terapia pode ser iniciada nos primeiros estágios da AI, quando a carga fúngica ainda está baixa (NUCCI et al., 2018)

São encontradas taxas de incidência entre 5 e 8% em receptores de TCTH alogênico. Mas quando a fonte do material transplantado é o cordão umbilical a enxertia costuma demorar mais dias, quando comparado à de medula óssea, resultando em incidência de até 15% (LINDER et al., 2019). Outro estudo indicou que em até 1 ano após o transplante, 8,8% dos pacientes desenvolvem alguma IFI, e a AI representa 81% das IFI nessa população (BUSCA, PAGANO, 2018).

A AI também é uma complicação frequente pós TOS, principalmente de pulmão. Muitas vezes o pulmão doado já vem colonizado por *Aspergillus* spp., e, quando associado a imunossupressão, pode levar ao desenvolvimento da AI. A

incidência nessa população varia entre 5 e 19%, e a mortalidade chega a 36% dos casos (HERRERA, HUSAIN, 2018).

Na população de pacientes críticos, a incidência varia de 6,1 a 57 casos a cada 1.000 internações em UTI. E como a suspeita clínica é baixa nessa população, o diagnóstico demora a ser finalizado, resultando em taxas de mortalidade entre 46 e 80% (SCHMIEDEL, ZIMMERLI, 2018).

A utilização de profilaxia antifúngica nos últimos anos foi inserida à rotina de alguns centros, e foi observada redução na incidência da AI. A meta-análise publicada por Peppel e colaboradores (2018) avaliou a taxa de incidência de AI em pacientes durante quimioterapia de indução a remissão da doença hematológica maligna e em receptores de TCTH alogênico, sendo os dois grupos avaliados com e sem profilaxia antifúngica. As taxas de incidência variaram entre 4 e 12%, sendo menores nos pacientes com profilaxia.

Além de reduzir a incidência de AI, a profilaxia antifúngica reduz a mortalidade. Em um estudo realizado em pacientes com LMA, a incidência e mortalidade em pacientes com profilaxia foi de 3,4% e 3,6%, enquanto nos pacientes sem profilaxia, as taxas foram de 15,5 e 10,6%, respectivamente (BUSCA, PAGANO, 2018; SCHMIEDEL, ZIMMERLI, 2018).

Com os avanços na terapia antifúngica, houve melhora na sobrevida dos pacientes acometidos, mas dependendo do grau de severidade da doença e também dos órgãos acometidos, a mortalidade pode variar entre 40 e 90%. Quando sem tratamento, a AI leva a óbito em praticamente todos os casos (DARLING, Milder, 2018; TONG, SHEN, XU, 2018). Muitas vezes os números são superestimados, tendo em vista que é difícil atribuir o óbito à AI, pois os pacientes apresentam vários outros riscos e comorbidades no período da infecção (PEPPEL et al., 2018).

Os casos de AI causados por espécimes resistentes a azólicos, quando tratados de forma ineficaz, possuem taxa de mortalidade de 88% (CHOWDHARY, SHARMA, MEIS, 2018; PEPPEL et al., 2019).

3.2.9 Histórico da instituição

Poucos estudos foram publicados sobre a AI na instituição. O mais específico foi publicado por Carvalho-Dias e colaboradores (2008). Nesse

levantamento, foram vistos apenas os casos ocorridos em receptores de TCTH entre 1996 e 2006, totalizando 24 casos de AI provável ou provada nesse período.

A incidência calculada foi de 3,0 casos de AI a cada 100 TCTH, sendo que eram realizados, em média, 70 transplantes por ano. Metade dos pacientes apresentava menos de 18 anos no período de desenvolvimento da doença, e, considerando apenas os pacientes adultos, a média de idade foi de 34 anos. As principais doenças de base que levaram ao TCTH foram anemia aplásica (45,8%), leucemia mieloide crônica (16,6%) e leucemia mieloide aguda (8,3%). Os transplantes realizados tiveram a medula óssea como fonte de células em 70,8% dos casos, e cordão umbilical em 29,2%. Não foi informado o grau de compatibilidade dos transplantes realizados (CARVALHO-DIAS et al., 2008).

Quanto aos fatores de risco, 87,5% dos pacientes apresentaram neutropenia por mais de 10 dias no período de até 60 dias antes do diagnóstico, sendo que a maioria desses (88,8%) apresentavam contagem inferior a 100 neutrófilos/mm³. Os demais pacientes apresentavam DECH ou tratamento prolongado com corticosteroides. Não foram citados outros possíveis fatores de risco (CARVALHO-DIAS et al., 2008).

Metade dos pacientes apresentaram evidência de infecção em dois ou mais sítios simultaneamente, sendo considerados como doença disseminada. O diagnóstico era feito associando sinais clínicos e radiológicos ao resultado da cultura de amostras clínicas, nesse momento não era realizado nenhum ensaio de detecção de antígeno. O diagnóstico levava, em média, 14 dias para ser realizado, contando a partir da primeira manifestação clínica. Quanto ao agente etiológico, foi realizada apenas a identificação fenotípica dos isolados. A maioria dos casos não teve a identificação a nível de espécie (59%), 29% foram causados por *A. fumigatus*, 8% por *A. niger* e 4% por *A. flavus*. Não estava descrito qual foi o material clínico que resultou nas culturas positivas (CARVALHO-DIAS et al., 2008).

O tratamento inicial era realizado com Anfotericina B deoxicolato (91,6%), por ser mais viável financeiramente, mas devido à nefrotoxicidade e falência do tratamento, houve mudança no esquema terapêutico em 36,5% dos casos. Aproximadamente 70% dos pacientes evoluíram a óbito devido a AI em 30 dias, e 83,3% em 60 dias.

Um outro estudo publicado por Nucci e colaboradores (2013) avaliou a incidência de infecções fúngicas invasivas em receptores de TCTH e pacientes com

LMA e síndrome mielodisplásica por 12 meses em 8 centros brasileiros, sendo que um deles era o CHC-UFPR. Foram avaliados 237 pacientes com LMA/SMD e 700 receptores de TCTH (378 alogênicos e 322 autólogos).

Foram observados 66 casos de IFI provável ou provada, sendo fusariose a mais frequente, com 23 casos. A incidência de IFI foi de 18,7% em pacientes com LMA/SMD, 11,3% em receptores de TCTH alogênico e 1,9% em receptores de TCTH autólogo. Foram encontrados 20 casos de AI, com incidências de 13,4%, 2,3% e 0%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida à AI em 6 semanas foi de 63%.

METODOLOGIA

O presente estudo apresenta cunho retrospectivo e observacional dos casos de Aspergilose Invasiva que aconteceram entre os anos de 2007 e 2017 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Esse estudo foi apreciado como emenda de um estudo semelhante previamente existente denominado “Sistema de Registro de Casos de Aspergilose em Hospitais Terciários” (31869514.3.2018.0096). O parecer de aprovação da emenda (2.232.664) foi emitido em 09/10/2017. As alterações entre o protocolo inicial e esse projeto estão relacionadas a faixa etária dos participantes de pesquisa, que antes apresentava idade mínima de 18 anos, e agora não apresenta limites de idade; e também com o período de coleta de dados, que antes era de 2013 a 2016, e agora é de 2007 a 2017.

4.1 LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

O levantamento de casos foi realizado em duas etapas, de acordo com a classificação da doença.

Para os casos provados de AI, foi realizado um levantamento epidemiológico inicial dos isolados viáveis de *Aspergillus* spp. Obtidos de amostras clínicas de pacientes com AI entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017, armazenados na micoteca do Laboratório de Micologia/HC/UFPR. Foram escolhidas, dentre todas as amostras, os isolados provenientes de casos de Aspergilose Invasiva. As amostras relacionadas a onicomicoses ou infecções crônicas não foram utilizadas nesse estudo.

Para os casos prováveis de AI, a busca foi feita a partir do livro de registro de ensaios de galactomanana do Laboratório de Micologia/HC/UFPR, no qual foram selecionados os pacientes que obtiveram ao menos um resultado com valor superior a 0,5 entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017.

Os critérios de inclusão utilizados foram: ao menos um resultado de galactomanana superior a 0,5 ou cultura positiva para *Aspergillus* sp. no período entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017, com exame radiológico de tomografia computadorizada (tórax, seios da face ou crânio), e que, seguindo os critérios do EORTC/MSG (2008), fechassem diagnóstico de AI provável ou provada.

Os critérios de exclusão foram: ausência de exames de imagem, diagnóstico de AI possível, seguindo os critérios do EORTC/MSG (2008), ou isolamento de fungos de outros gêneros em amostras clínicas.

Os prontuários dos participantes de pesquisa selecionados durante as duas fases do levantamento de casos foram revisados com auxílio de um questionário.

Os critérios utilizados durante a revisão dos prontuários foram:

- Identificação do paciente – gênero, idade e raça;
- Doença de base hematológica – status da doença hematológica, transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), doença do enxerto contra hospedeiro (DECH);
- Doença de base pulmonar – presença ou ausência de eventos pulmonares;
- Doença de base reumatológica – presença ou ausência de eventos auto-imunes;
- Hábitos de risco para AI – etilismo, tabagismo e drogadição;
- Terapia imunossupressora – quimioterapia, condicionamento TCTH e corticoides;
- Doença fúngica invasiva pregressa – presença ou ausência de infecções fúngicas invasivas anteriores ao que está sendo avaliado;
- Caracterização do período de risco – cirurgia de grande porte, mucosite, neutropenia, diálise, cateter venoso central, antifúngico prévio, etc.;
- Medidas profiláticas – antifúngicos e filtro HEPA;
- Manifestações clínicas – febre, manifestações respiratórias, rinossinusais e neurológicas;
- Diagnóstico radiológico – descrição das tomografias computadorizadas (TC);
- Biomarcadores e resultados micológicos – proteína C-reativa, galactomanana, pesquisa direta e cultura;
- Definição final da AI – provada, provável ou possível;
- Terapia antifúngica;
- Evolução 6 e 12 semanas – sorológica, clínica e radiológica.

4.2 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DOS ISOLADOS DE *Aspergillus* spp.

As amostras utilizadas para caracterização molecular foram escolhidas de acordo com as fichas de cadastro da micoteca do CHC-UFPR. Foram selecionadas todos os isolados referentes a casos de aspergilose invasiva entre 2007 e 2017, totalizando 9 isolados fúngicos.

A identificação fenotípica foi realizada pelo laboratório de micologia do CHC-UFPR, e os dados obtidos são os que constam no laudo da cultura, presente no prontuário. Para cada um dos isolados foi realizada uma suspensão de conídios em solução salina esterilizada e posterior filtração desses conídios em papel filtro. As amostras, agora retidas no papel filtro, foram encaminhadas ao Departamento de Microbiologia Médica e Doenças Infecciosas do Hospital Canisius-Wilhelmina (CWZ), Holanda, para caracterização molecular, utilizando a técnica descrita em Valdes e colaboradores (2018). Foram sequenciados fragmentos dos genes de calmodulina (*CaM*) e da β -tubulina (*benA*).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A sobrevida dos participantes de pesquisa foi analisada por meio do método de Kaplan-Meier, utilizando o software MedCalc. Para essa análise foi considerada a última data de avaliação de cada paciente e seu respectivo desfecho clínico.

RESULTADOS

O levantamento de dados dos registros de galactomanana resultou em 319 pacientes com resultado de galactomanana superior a 0,5 no período entre março de 2009, quando o ensaio de detecção de galactomanana começou a ser realizado no Laboratório de Micologia/CHC/UFPR, e dezembro de 2017.

Foram revisados os prontuários e, utilizando os critérios para definição da probabilidade dos casos de infecção fúngica invasiva descritos pelo EORTC/MSG 2008, encontrou-se 71 casos de Aspergilose Invasiva Provável ou Provada.

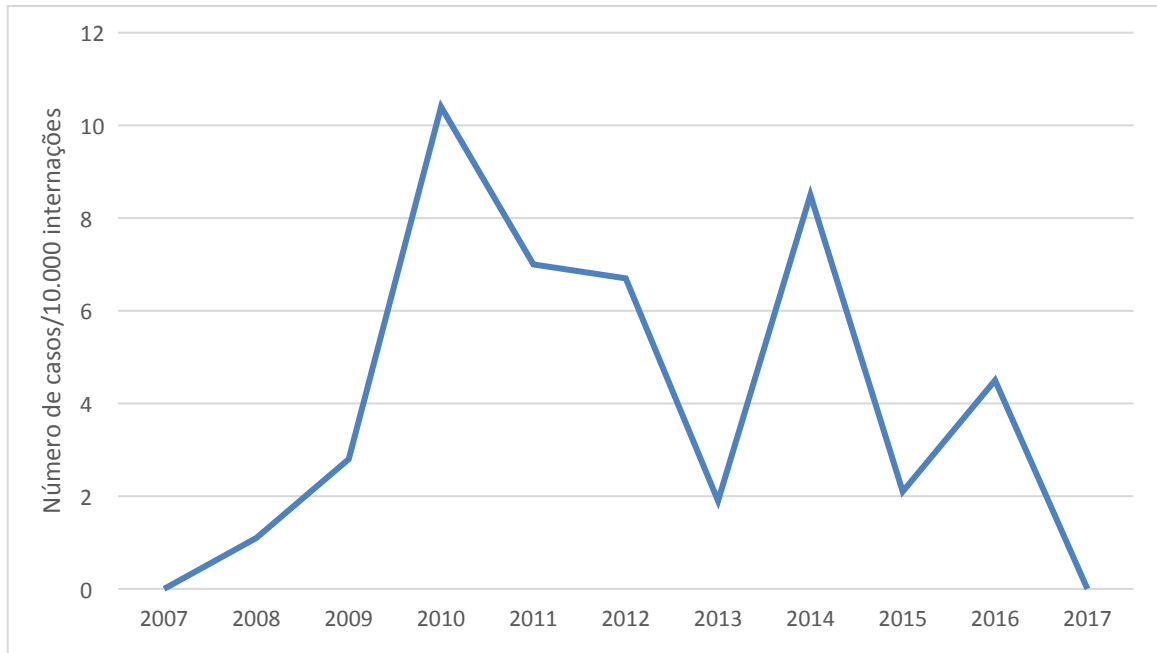
Os principais motivos para não inclusão foram: ausência de algum exame de imagem, resultados falso-positivos de galactomanana, isolamento de fungos de outros gêneros.

Em vários momentos o equipamento de tomografia computadorizada apresentava mau funcionamento, incapacitando a realização desse exame. O registro desses períodos começou a ser realizado na metade de 2017, impedindo a correlação entre a ausência de tomografia com a variação na incidência da AI. Dentre todos os pacientes estudados, 63 não realizaram nenhuma TC, seja por mau funcionamento do equipamento ou falta de requisição médica.

Vários dos outros pacientes não incluídos apresentaram processos infecciosos causados por bactérias ou vírus, e alguns deles apresentaram infecção fúngica invasiva por fungos como *Fusarium* sp. e *Candida* sp.

Foram encontrados 71 casos, ocorridos entre os anos de 2008 e 2016. A incidência, calculada a partir do número total de internações gerais no CHC/UFPR, foi de 3,9 casos a cada 10.000 internações (FIGURA 2).

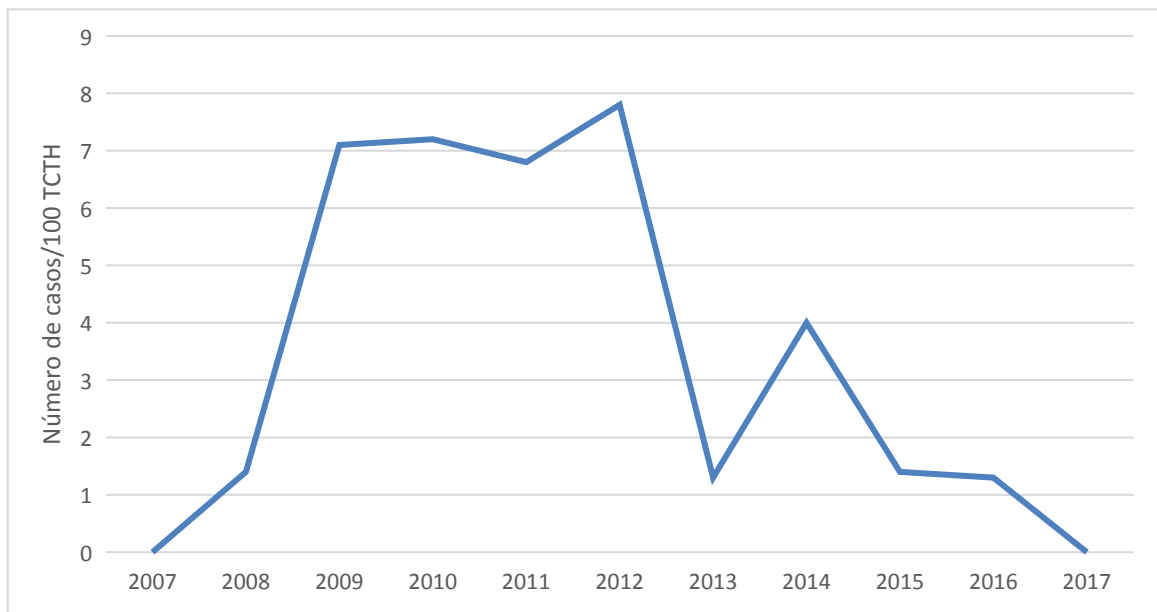
FIGURA 2 – GRÁFICO DE OCORRÊNCIA DE ASPERGILOSE INVASIVA



FONTE: O autor (2019).

Considerando apenas a população de pacientes pós-transplante, houve incidência de 3,5 casos a cada 100 transplantes no período, e foram realizados, em média, 87 transplantes por ano. A incidência por ano nessa população está representada na FIGURA 3. Não foi possível realizar esse cálculo para os demais pacientes devido à falta de dados específicos fornecidos pela instituição.

FIGURA 3 – GRÁFICO OCORRÊNCIA DE ASPERGILOSE INVASIVA EM RECEPTORES DE TCTH



FONTE: O autor (2019).

Na TABELA 1 estão descritas as características gerais dos pacientes, assim como as comorbidades pré-existentes e possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da AI.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Condições anteriores ao desenvolvimento da AI	
Características gerais	
Gênero	
Masculino	37 (52,1%)
Feminino	34 (47,9%)
Idade média	33,4 anos (1-71)
Menos de 18 anos	25 (35,2%)
Mais de 60 anos	8 (11,2%)
Comorbidades pré-existentes	
Doença hematológica	70 (98,6%)
Leucemia mieloide aguda	21 (29,6%)
Leucemia linfóide aguda	15 (21,1%)
Anemia aplásica severa	6 (8,4%)
Anemia de fanconi	5 (7,0%)
Leucemia mieloide crônica	5 (7,0%)
Síndrome mielodisplásica	5 (7,0%)
Linfoma	3 (4,2%)
Leucemia bifenotípica	2 (2,8%)
Anemia falciforme	1 (1,4%)
Doença granulomatosa crônica	1 (1,4%)
Imunodeficiência comum variável	1 (1,4%)
Leucemia de células plasmocitárias	1 (1,4%)
Linfomatoses	
Linfomatoses	1 (1,4%)
Mielofibrose	1 (1,4%)
Mieloma múltiplo	1 (1,4%)
Tricoleucemia	1 (1,4%)
Doença pulmonar	3 (4,2%)
DPOC	2 (2,8%)
Asma	1 (1,4%)
Diabetes mellitus tipo II	7 (9,8%)
Hipertensão arterial sistêmica	5 (7,0%)
Lúpus eritematoso sistêmico	1 (1,4%)
Hábitos de risco	
Etilismo atual	2 (2,8%)
Tabagismo atual	8 (11,2%)
Tabagismo prévio	9 (12,7%)

(continua)

Fatores de risco	
Quimioterapia	62 (87,3%)
Condicionamento pré-TCTH	30 (42,2%)
Indução da remissão	29 (40,8%)
Consolidação da remissão	1 (1,4%)
Imunossupressão	1 (1,4%)
Cuidados paliativos	1 (1,4%)
Corticosteroide Sistêmico	25 (35,2%)
Neutropenia	63 (88,7%)
<100 neutrófilos/mm ³	61 (85,9%)
<500 neutrófilos/mm ³	2 (2,8%)
TCTH “atual”	31 (43,6%)
TCTH prévio (> 1 ano)	13 (18,3%)
TOS prévio	1 (1,4%)
Cateter venoso central	51 (71,8%)
Mucosite	28 (39,4%)
Grau I	3 (4,2%)
Grau II	9 (12,7%)
Grau III	6 (8,4%)
Grau IV	9 (12,7%)
Grau não informado	1 (1,4%)
DECH	10 (14,1%)
Aguda	8 (11,2%)
Overlap	2 (2,8%)
Nutrição parenteral	3 (4,2%)
Disfunção hepática	3 (4,2%)
Disfunção renal	3 (4,2%)

FONTE: O autor (2019).

Apenas 1 paciente realizou TOS prévio, o órgão doado foi rim, e o transplante realizado 18 anos antes do episódio de AI, esse paciente em questão estava em tratamento quimioterápico para Linfoma de Burkitt e em uso de corticosteroides como forma de evitar a rejeição do órgão doado.

Por interferirem na quantidade de quimioterapia mieloablativa aplicada e no tempo de demora na enxertia, os TCTHs foram avaliados de acordo com a fonte de células tronco e compatibilidade do doador. Esses dados estão presentes na TABELA 2.

TABELA 2 – DETALHAMENTO DOS TCTHS REALIZADOS QUANTO AO TIPO DE DOADOR E À FONTE DAS CÉLULAS TRANSPLANTADAS

Características dos TCTHS realizados**TCTH atual**

Doador		Fonte	
Aparentado	7 (22,6%)	Medula óssea	17 (54,8%)
Não aparentado	20 (64,5%)	Sangue periférico	6 (19,4%)
Haploidêntico	4 (12,9%)	Cordão umbilical	8 (25,8%)

TCTH prévio

Doador		Fonte:	
Aparentado	5 (38,5%)	Medula óssea	10 (76,9%)
Não aparentado	7 (53,8%)	Sangue periférico	1 (7,7%)
Haploidêntico	1 (7,7%)	Cordão umbilical	2 (15,4%)

FONTE: O autor (2019).

As manifestações clínicas apresentadas nessa população estão descritas na TABELA 2 e estão divididas de acordo com o sítio acometido.

TABELA 3 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações Clínicas	
Febre	68 (95,7%)
Manifestações respiratórias	53 (74,6%)
Tosse	36 (50,7%)
Dispneia	33 (46,5%)
Dor torácica	23 (32,4%)
Expectoração	12 (16,9%)
Hemoptise	12 (16,9%)
Broncoespasmo	8 (11,2%)
Manifestações rinossinusais	4 (5,6%)
Edema facial	3 (4,2%)
Dor facial	2 (2,8%)
Obstrução nasal	1 (1,4%)
Manifestações neurológicas	3 (4,2%)
Cefaleia	3 (4,2%)
Rebaixamento de nível de consciência	2 (2,8%)
Confusão mental	2 (2,8%)
Lesão em palato duro	2 (2,8%)
Lesão de pele	1 (1,4%)

FONTE: O autor (2019).

Quanto às informações microbiológicas, poucos dados foram levantados devido à dificuldade de isolamento do agente patológico nessa doença. Foram

encontrados 9 isolados referentes a casos de AI no período, vindos de cultura de diversos materiais clínicos. A identificação fenotípica e genotípica está sumarizada na TABELA 4.

TABELA 4 – IDENTIFICAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DOS ISOLADOS CLÍNICOS

Data da cultura	Material	Identificação fenotípica	Identificação genotípica
16/06/2008	Secreção nasal	<i>Aspergillus</i> sp.	<i>A. flavus</i>
15/12/2008	Secreção nasal	<i>Aspergillus</i> sp.	<i>A. fumigatus</i>
15/04/2009	LBA	<i>Aspergillus</i> sp.	<i>A. fumigatus</i>
02/12/2009	Sangue	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>
09/05/2011	Biópsia – pulmão	<i>Aspergillus</i> sp.	Não realizada
21/08/2012	Biópsia – pele	<i>Aspergillus</i> sp.	Não realizada
09/10/2015	LBA	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>
10/09/2015	Biópsia – pulmão	<i>Aspergillus</i> sp.	Não realizada
14/07/2016	Biópsia – abscesso cerebral	<i>Aspergillus</i> sp.	Não realizada

FONTE: O autor (2019).

Dentre os 9 isolados, não foi realizada a identificação molecular em 4 deles, pois, esses isolados não estavam mais viáveis na micoteca, a identificação fenotípica retratada no laudo da cultura de todos eles foi de *Aspergillus* sp. Os outros cinco isolados passaram por identificação molecular, resultando em 4 isolados da espécie *A. fumigatus* e 1 da espécie *A. flavus*.

A grande maioria dos casos (91%) foram classificados, de acordo com o EORTC/MSG 2008, como AI provável. Apenas 6 casos apresentaram todos os critérios para a classificação como provada. Quanto aos sítios de infecção, o mais acometido isoladamente foi o pulmão, em 59 casos, e os seios da face, em 1 caso. O restante dos pacientes apresentou mais de um sítio, com disseminação do pulmão para seios da face (6), sistema nervoso central (3), pele (1) ou sangue (1).

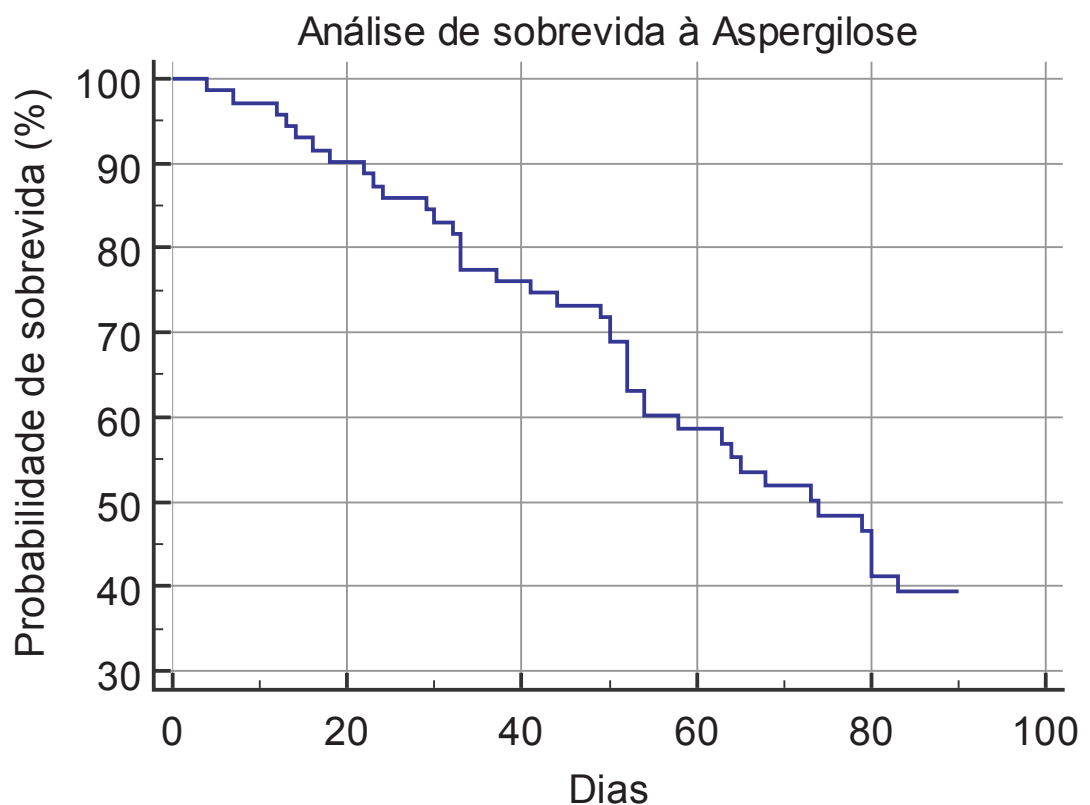
Quanto às medidas profiláticas, apenas os pacientes internados no STMO (43,6%) contavam com a proteção por filtro HEPA. E a utilização de antifúngicos como profilaxia era realizada apenas para evitar infecções por *Candida* sp., utilizando fluconazol (83%).

Em média, o período entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico foi de 10,6 dias (0-50), e a média de dias entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 0,74 (0-32).

O tratamento foi realizado com voriconazol na maioria dos pacientes (51; 76%). Outras formas terapêuticas foram utilizadas nos primeiros anos desse levantamento, como equinocandinas e anfotericina B deoxicolato. A formulação lipídica de anfotericina B foi administrada em casos considerados mais graves, com ou sem associação a voriconazol. Alguns pacientes participaram de estudos clínicos de comparação de segurança e eficácia de novos antifúngicos *versus* voriconazol, como posaconazol (3; 4,2% - MK-5592-069) e isavuconazol (2; 2,8% - MAERTENS et al., 2016).

Considerando a avaliação em 12 semanas, foi observado um total de 40 óbitos na população estudada (56,34%), sendo esse óbito decorrente da AI ou de qualquer outra complicação ocorrida no período. A análise de Kaplan-Meier busca analisar quais as chances de sobrevida considerando a última avaliação feita no paciente e se esse evoluiu a óbito ou não nesse período. A curva referente à população estudada está representada na FIGURA 4.

FIGURA 4 – CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA ESTIMATIVA DA SOBREVIDA À AI



FONTE: O autor (2019).

Após o período de 12 semanas, 5 pacientes evoluíram a óbito decorrente da infecção fúngica (97-149 dias), totalizando 45 óbitos e uma mortalidade de 64,3%.

6

DISCUSSÃO

Nos dez anos estudados foram encontrados 71 casos de AI provável/provada, mas a inconsistência na realização dos testes de galactomanana e o mau funcionamento dos tomógrafos podem ter impedido o diagnóstico de alguns casos. As variações das taxas de incidência ao longo dos anos podem ter sido ocasionadas em virtude destes motivos.

A galactomanana começou a ser realizada em setembro de 2009, portanto, até esse período, a única forma de detecção de casos de AI era a cultura positiva em amostras clínicas. Em 2017, houveram problemas novamente na realização desse teste, passando a maior parte do ano sem que fosse realizado, e nesse mesmo ano, não foi encontrada nenhuma cultura compatível com *Aspergillus* sp. relacionada a um caso de AI.

Nos demais anos também ocorreram variações nas taxas de incidência, mas sem nenhuma justificativa clara. Não houve implementação de nenhuma nova medida profilática e nenhuma obra ou reforma foi realizada nos períodos de maior incidência.

Como fatores limitantes do estudo tivemos a inconstância da realização de testes de galactomanana e de tomografias computadorizadas, dificuldade na obtenção de prontuários clínicos e a não investigação da AI em outras populações, tendo em vista que necropsias raramente são realizadas na instituição, e o ensaio de galactomanana é limitado à população de pacientes hematológicos.

Sabe-se que a incidência de AI não é afetada por diferenças de gênero ou raça, mas está diretamente ligada à incidência de doenças onco-hematológicas e ao tratamento mais agressivo e maior sobrevida desses pacientes (APSEMIDOU et al., 2018; PEPPEL et al., 2018). Tendo em vista que a incidência foi calculada em cima do número total de internações da instituição e esta recebe pacientes das mais diversas especialidades, não foram encontrados dados na literatura que possam ser comparados diretamente. Sabe-se que a AI pode acometer de 8 a 15% da população de pacientes com doença hematológica, mas essa proporção não pôde ser avaliada na nossa população devido à falta de informações sobre a quantidade de pacientes nessas condições (CAMPLESI JUNIOR et al., 2017).

Observando apenas os casos associados a TCTH, foi encontrada uma taxa de incidência de 3,5 a cada 100 transplantes, a qual pode estar subestimada devido à falta de casos diagnosticados como provável ou provada nos anos de 2007 e 2017. Se considerarmos apenas o período entre 2008 e 2016, a incidência foi de 4,8/100transplantes, semelhante aos dados encontrados na literatura, que mostram incidências de 5 a 8% nessa população (LINDER et al., 2019).

Quando comparadas as incidências em pacientes pós-TCTH nos dois períodos estudados, encontramos uma incidência de 3,0/100 transplantes entre 1996 e 2006, e de 3,5/100 transplantes entre 2007 e 2017, ou de 4,8/100 transplantes se considerarmos o período entre 2008 e 2016. Esse aumento pode estar relacionado com a maior facilidade de diagnóstico, com a implementação do teste de galactomanana em 2008 e também ao aumento na média de transplantes realizados por ano (CARVALHO-DIAS et al., 2008).

A incidência das IFI em geral, inclusive da AI, é maior em leucemias agudas do que nas demais doenças hematológicas, por precisar de quimioterapia mieloablativa mais agressiva (BUSCA, PAGANO, 2018). Na população estudada, 50,7% dos pacientes apresentava como doença hematológica de base uma leucemia aguda, seja ela mieloide ou linfoide.

Nos receptores de TCTH, a histocompatibilidade das células tronco transplantadas também indica se o risco de desenvolvimento de AI é menor ou maior. Quanto menor a compatibilidade de HLA, como no caso de transplantes não aparentados ou haploidênticos, maior o período para recuperação do sistema imunológico, levando a maior risco de IFI (BUSCA, PAGANO, 2018). Entre os transplantados que desenvolveram AI nesse estudo, 77% tiveram como fonte para o transplante células de doadores não aparentados ou haploidênticos.

Não foi observado nenhum caso de AI associado à infecção por Influenza e nem a TOS, pois esse tipo de procedimento é pouco realizado na instituição. O único paciente que apresentou TOS prévio estava em uso prolongado de corticoides sistêmicos como forma de imunossupressão e estava em tratamento quimioterápico para Linfoma de Burkitt.

Todos os casos de AI encontrados no período ocorreram na população de pacientes hematológicos, mas isso não quer dizer que outras populações não estejam sendo atingidas. Nesses casos, a suspeita de IFI ainda é baixa, e a investigação não costuma ser realizada na instituição. Em vida, não são realizados

os exames diagnósticos necessários para detectar a AI, tendo em vista que o ensaio de galactomanana, por motivos financeiros, ainda é muito limitado à pacientes hematológicos. E, após o óbito, não são realizadas necropsias para averiguar suas respectivas causas. Pode ser que nos últimos anos alguns pacientes internados em UTI, ou até mesmo pacientes pós-infecção por Influenza, tenham desenvolvido a AI, mas ainda nos faltam meios de encontrar esses casos.

Com relação a medidas preventivas, não foi realizada profilaxia com agentes antifúngicos em nenhum dos pacientes. Os leitos do Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) contavam com isolamento por filtro HEPA, implementado em 2003, enquanto os pacientes internados nas enfermarias de Quimioterapia de Alto Risco não tinham essa proteção. Essa pode ser uma das causas do menor número de casos de AI em receptores de TCTH (43,6%), visto que o filtro HEPA é a forma preventiva de melhor custo-benefício para evitar o desenvolvimento da AI. A implementação do filtro HEPA já é bem estabelecida em serviços de transplante, mas ainda não foi amplamente difundida para os demais setores de internação de pacientes com doença hematológica (COMBARIZA et al., 2018). Um estudo multicêntrico brasileiro publicado por Nucci e colaboradores (2013) apontou uma diferença de incidência de 13,4% e 2,3% entre pacientes com LMA/SMD e receptores de TCTH alogênico, respectivamente. Um dos motivos descritos pelo artigo foi a diferença de estrutura entre as unidades de internamento de pacientes transplantados e os demais pacientes onco-hematológicos em unidades públicas de saúde. Os quartos de pacientes transplantados geralmente são de leito único e contam com o filtro HEPA, enquanto o restante permanece internado em enfermarias com dois pacientes por quarto sem a filtragem de ar.

Dentre os casos estudados, em apenas 9 foi encontrado crescimento de *Aspergillus* sp. em amostras clínicas. Isso se dá devido à baixa sensibilidade da cultura, entre 30 e 50%, e também à grande dificuldade de obtenção de amostras clínicas, pois procedimentos invasivos como biópsias ou broncoscopias apresentam riscos de sangramento ou infecções secundárias (DARLING, Milder, 2018; HERRERA, HUSAIN, 2018).

Como nem todos os isolados estavam viáveis na micoteca, foi realizada identificação genotípica em cinco deles. Quatro (80%) foram identificados como *A. fumigatus* e um (20%) como *A. flavus*. Essa é uma proporção previamente esperada, tendo em vista que há relatos de que 68-72% dos casos sejam causados por *A.*

fumigatus e 10-17% por *A. flavus*. (PASTRONE et al., 2018). A maior prevalência de *A. fumigatus* é causada pela sua maior habilidade de crescimento a 37°C e também ao pequeno tamanho dos seus conídios, que podem atingir as vias aéreas inferiores com maior facilidade (BARTON, 2013; SUGUI et al., 2014).

Com relação ao paciente com cultura positiva para *A. flavus*, pode ser que o resultado positivo de cultura seja decorrente de colonização das vias aéreas superiores ou realmente sinal de infecção por *Aspergillus*. Essa infecção acometeu os seios da face e foi tratada com voriconazol, ao longo das doze semanas apresentou melhora clínica. As infecções por *A. flavus* geralmente são extrapulmonares, acometendo a pele na maioria dos casos. (APSEMIDOU et al., 2018; BARTON, 2013; PASTRONE et al., 2018). O acometimento de seios da face por *A. flavus* é incomum, mas com taxas de mortalidade entre 20 e 80% (NEGRI et al, 2017).

Quanto à forma de classificação, de acordo com o EORTC/MSG 2008, apenas 5 dos 71 casos foram identificados como AI provada, tendo em vista a grande dificuldade de se isolar o patógeno, principalmente de sítios estéreis (FARMAKIOTIS et al., 2019; LEHRNBECHER et al., 2018).

Os pulmões foram acometidos em 70 pacientes (98,6%), sendo que em 15% deles houve disseminação para outros órgãos, principalmente seios da face e SNC. Dados na literatura apontam que essa disseminação costuma ser por via hematogênica, pela proliferação das hifas no tecido vascular, e pode ocorrer em até 25% dos casos (KANJ, ABDALLAH, SOUBANI, 2018).

Nesse levantamento, foi encontrado que o tempo médio entre a primeira manifestação clínica e o diagnóstico definitivo, quando todos os critérios do EORTC/MSG 2008 para AI provável/provada foram preenchidos, foi de 10,6 dias, já o tempo médio para início do tratamento a partir da primeira manifestação clínica foi de 11,1 dias. E muitas vezes, em suspeita de alguma infecção fúngica invasiva, a terapia antifúngica é iniciada empiricamente antes mesmo do diagnóstico, tendo em vista que esse pode demorar vários dias até ser concluído (RIWES, WINGARD, 2012).

A terapia, na maioria dos casos, foi feita de acordo com os *guidelines*, utilizando voriconazol como medicamento de primeira escolha, sendo considerado assim desde a década de 90 (LESTRADE et al., 2019). Alguns pacientes foram participantes de ensaios clínicos de comparação de segurança e eficácia de

Isavuconazol *versus* Voriconazol (MAERTENS et al., 2016) e de Posaconazol *versus* Voriconazol (MK-5592-069). No período estudado por Carvalho-Dias e colaboradores em 2008, consta que o tratamento era realizado inicialmente com anfotericina B deoxicolato por motivos financeiros, e devido à toxicidade desse antifúngico, muitos pacientes descontinuaram o tratamento.

No que diz respeito à resposta ao tratamento, em muitos casos não foi possível considerar como completa, pois a avaliação deve ser feita analisando a evolução clínica, radiológica e microbiológica (MCCARTHY, WALSH, 2018). Em muitos casos não foi feita uma nova tomografia computadorizada para controle da infecção ou acompanhamento dos níveis séricos de galactomanana.

Entre os casos estudados, 40 tiveram o óbito como desfecho clínico na avaliação de doze semanas, resultando em uma taxa de mortalidade de 56,3% em doze semana. Após esse período, foram encontrados mais 5 óbitos resultantes da AI. Mas, muitas vezes esse número pode ser superestimado, pois pacientes acometidos por AI geralmente apresentam várias outras complicações durante o internamento, relacionadas à doença de base e ao tratamento destas (BADDLEY et al., 2018; PEPPEL et al., 2018).

A nível mundial foi observada uma grande variação nas taxas de mortalidade ao longo dos anos, isso se deu, principalmente, devido ao surgimento de novas ferramentas diagnósticas. Quanto maior a rapidez no diagnóstico, o tratamento é iniciado em estágios mais precoces da doença, resultando em maiores chances de sobrevida (DAVIES et al., 2014).

Muitas diferenças foram observadas entre os dois períodos, as principais estão apontadas na TABELA 5.

TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE OS CASOS DE AI EM RECEPTORES DE TCTH OCORRIDOS EM 1996-2006 E 2007-2017

	1996-2006	2007-2017
Incidência (casos/100 TCTH)	3,0	3,5
Ferramenta(s) diagnóstica(s)	Cultura	Deteção de GM por ELISA e cultura
Tempo médio entre a primeira manifestação clínica e o diagnóstico (dias)	14	10,6
Primeira linha de tratamento	Anfotericina B deoxicolato	Voriconazol

Mortalidade (%)	83,3%	56,3%
------------------------	-------	-------

FONTE: Carvalho-Dias et al. (2008), o autor (2019).

Aparentemente não ocorreram grandes mudanças nos fatores de risco apresentados, o principal continuou sendo a neutropenia, mas não foram levantados outros fatores de risco no período anterior (CARVALHO-DIAS et al., 2008).

Quanto aos fungos causadores, como não foi realizada a identificação genotípica dos isolados, pouco se sabe sobre a real proporção de cada uma das espécies. No período 1996-2006, a maioria dos fungos não foi identificada a nível de espécie na identificação fenotípica, dentre os identificados, assim como no nosso período, *A. fumigatus* foi o mais frequentemente isolado.

No período anterior, houve disseminação em 50% dos casos, possivelmente devido ao diagnóstico mais demorado. E não foi possível comparar os materiais clínicos utilizados para as culturas, pois esse dado não estava disponível no estudo anterior (CARVALHO-DIAS et al., 2008).

A alteração mais importante revelada pela comparação dos estudos foi a queda nas taxas de mortalidade, a qual foi resultado da implementação do ensaio de detecção de galactomanana e da mudança da terapia antifúngica.

7 CONCLUSÃO

No período estudado foram encontrados 71 casos de AI provável ou provada na população de pacientes hematológicos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A inconstância na realização de ensaios de detecção de galactomanana e exames radiológicos muito provavelmente fizeram com que esse número de casos tenha sido subestimado.

A incidência da AI foi de 3,9 casos a cada 10 mil internações gerais na instituição, já a incidência em receptores de TCTH foi de 3,5 a cada 100 transplantes. Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da AI nessa população foram neutropenia, uso contínuo de corticosteroides sistêmicos, DECH, entre outros. Fatores semelhantes aos descritos na população estudada entre 1996 e 2006.

Não foram encontrados dados referentes à ocorrência de AI em outras populações, tais como a de pacientes críticos e de pós-infecção por Influenza, devido à baixa suspeita de AI e a não investigação de novos casos.

Poucos foram os isolados clínicos viáveis estudados, mas estes demonstraram uma maior frequência de casos sendo causados por *A. fumigatus*, dado compatível com a literatura e semelhante ao encontrado em período anterior.

Pode-se observar melhora no manejo clínico da AI, quando se leva em consideração o tempo necessário para diagnóstico e a taxa de mortalidade de cada período. Com a implementação do ensaio de detecção de galactomanana por ELISA e substituição da Anfotericina B deoxicolato por voriconazol como antifúngico de escolha para terapia, as taxas de mortalidade diminuíram em quase 30%.

Com as taxas de mortalidade ainda ultrapassando os 50%, espera-se que nos próximos anos sejam aprimoradas as formas de profilaxia, diagnóstico e tratamento, a fim de reduzir ainda mais o impacto negativo dessa doença nas populações em risco.

REFERÊNCIAS

- AGHAEI-GHAREHBOLAGH, S. et al. Molecular characterization of *Aspergilli* isolated from outdoor air. **Journal de Mycologie medicale**, v.28, n.4, p.606-611, 2018.
- AJMAL, S. et al. Invasive fungal infections associated with prior respiratory viral infections in immunocompromised hosts. **Infection**, v.36, n.4, p.555-558, 2018.
- APSEMIDOU, A. et al. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v.10, n.1, 18p, 2018
- ARVANITIS, M.; MYLONAKIS, E. Diagnosis of invasive aspergillosis: recent developments and ongoing challenges. **European Society for Clinical Investigation Journal Foundation**, v. 45, p. 646-652, 2015.
- BADDLEY, J. W. et al., Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, v.50, n.12, p.1559-1567, 2018.
- BARTON, R. C. Laboratory Diagnosis of Invasive Aspergillosis: From Diagnosis to Prediction of Outcome. **Scientifica (Cairo)**, [online], 2013.
- BUSCA, A.; PAGANO, L. Prophylaxis for aspergillosis in patients with haematological malignancies: pros and cons. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v.16, n.7, p.531-542, 2018
- CAMBORIZA, J. F. et al. Cost-effectiveness analysis of interventions for prevention of invasive aspergillosis among leukemia patients during hospital construction activities. **European Journal of Haematology**, v.100, n.2, p.140-146, 2017.
- CAMPLESI JUNIOR, M. et al. Invasive fungal infection in patients with hematologic disorders in a Brazilian tertiary care hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.50, n.1, p.80-85, 2017.
- CARVALHO-DIAS, V. M. et al. Invasive aspergillosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective analysis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.12, n.5, p.385-389, 2008.
- CAVAYAS, Y. A.; YUSSUF, H.; PORTER, R. Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support. **Critical Care**, v. 22, n.98, 7p., 2018.
- CHEN, C. Y. et al. Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. **BMC Infectious Diseases**, v.11, n.250, 2011.
- CHONG, G. M. Diagnostic Performance of Galactomannan Antigen Testing in Cerebrospinal Fluid. **Journal of Clinical Microbiology**, v.54, n.2, p.428-431, 2015.

CHOTIRMALL, S. H. et al. Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response. **BioMed Research International**, [online] 2013.

CHOWDHARY, A.; SHARMA, C.; MEIS, J. F. Azole-Resistant Aspergillosis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. **The Journal of Infectious Diseases**, v.216, supl.3, p.s436-s444, 2017.

COMBARIZA, J. F. et al. Cost-effectiveness analysis of interventions for prevention of invasive aspergillosis among leukemia patients during hospital construction activities. **European journal of haematology**, v.100, n.2, p.140-146, 2018.

DARLING, B. A.; Milder, E. A. Invasive Aspergillosis. **Pediatric in Review**, v.39, n.9, p.476-478, 2018.

DAVIES, S. et al. *Aspergillus* Infections in Transplant and Non-Transplant Surgical Patients. **Surgical Infections**, v.15, n.3, p.207-212, 2014.

DEGENAIS, T. R.; KELLER, N. P. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. **Clinical Microbiology Review**, v.22, n.3, p.447-465, 2009.

DENIS, J. et al. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 1: In vitro activity. **Journal de Myologie Médicale**, v.28, n.1, p.8-14, 2018.

DESOBEAUX, G.; CRAY, C. Rodent Models of Invasive Aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus*: Still a Long Path toward Standardization. **Frontiers in Microbiology**, [online], 2017.

DIB, R. W. et al. Treating invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy: diagnostic-driven approach versus empiric therapies. **BMC Infectious Diseases**, v.18, n.1, 10p., 2018.

FALCI, D. R.; STADNIK, C. M. B.; PASQUALOTTO, A. C. A Review of Diagnostic Methods for Invasive Fungal Diseases: Challenges and Perspectives. **Infectious diseases and therapy**, v.6, n.2, p.213-223, 2017.

FARMAKIOTIS, D. et al. False Positive Bronchoalveolar Lavage Galactomannan: Effect of host and cut-off value. **Mycoses**, v.62, n.3, p.204-213, 2019.

FELDMAN, M.B.; VYAS, J.M.; MANSOUR, M.K. It takes a village: Phagocytes play a central role in fungal immunity. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v.89, p.16-23, 2019.

HEILMANN-CLAUSEN, J. et al. A fungal perspective on conservation biology. **Conservation Biology**, v.29, n.1, p.61-68, 2015.

HERBRECHT, R. et al. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1272, p.23-30, 2012.

HERRERA, S.; HUSAIN, S. Early diagnosis of fungal infections in lung transplant recipients, colonization versus invasive disease? **Current Opinion in Organ Transplantation**, v.23, n.4, p.381-387, 2018.

HOENIGL, M. et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.67, p.2029-2033, 2012.

JENKS, J. D.; HOENIGL, M. Treatment of Aspergillosis. **Journal of Fungi**, v.4, n.3, 17p., 2018

JENKS, J. D.; SALZER, H. J. F., HOENIGL, M. Improving the rates of *Aspergillus* detection: na update on current diagnostic strategies. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v.17, n.1, p.39-50, 2018.

KANJ, A.; ABDALLAH, N.; SOUBANI, A. O. The spectrum of pulmonary aspergillosis. **Respiratory Medicine**, v.141, p.121-131, 2018.

KAYA, H.; OZAKI, J.; OKUMURA, H. Usefulness of *Aspergillus* Galactomannan Antigen Testing and the Prediction of an Outbreak during Hospital Reconstruction. **Internal Medicine Advance Publication**, v.57, n.14, p.1983-1988, 2018

KOO, S. et al. A breath fungal secondary metabolite signature to diagnose invasive aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, v.59, n.12, p.1733-1740, 2014.

KOSMIDIS, C., DENNING, D. W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Thorax**, v.70, n.3, p.270-277, 2015.

KRENKE, R.; GRABCZAK, E. M. Tracheobronchial Manifestations of *Aspergillus* infections. **The Scientific World Journal**, v.11, p.2310-2329, 2011.

KRIENGKAUYKIAT, N.; ITO, J. I.; DADWAL, S. S. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. **Clinical Epidemiology**, v.3, p.175-191, 2011.

LAMOTH, F.; CALANDRA, T. Let's add invasive aspergillosis to the list of influenza complications. **Lancet Respiratory Medicine**, v.6, n.10, p.733-735, 2018.

LANE, M. et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis: Risks for Acquisition and Death in a Community Hospital. **Surgical Infections**, v.19, n.7, p.667-671, 2018.

LEHRNBECHER, T. et al. Diagnostic Approaches for Invasive Aspergillosis—Specific Considerations in the Pediatric Population. **Frontiers in Microbiology**, v.9, n.518, 8p, 2018.

LESTRADE, P. P. et al. Voriconazole resistance and mortality in invasive aspergillosis: a multicenter retrospective cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, v.68, n.9, p.1463-1471, 2019.

LIEN, M. Y. et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. **PLoS One**, v.13, n.6, 2018.

LINDER, K. A. et al., Invasive aspergillosis in patients following umbilical cord blood transplant. **Bone Marrow Transplantation**, v.54, n.2, p.308-311, 2019.

MAERTENS, J. A. et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. **Lancet**, v.387, n.10020, p.760-769, 2016.

MCCARTHY, N. W.; WALSH, T.J. Galactomannan antigenemia as a biomarker for therapeutic response of invasive aspergillosis: implications for clinical trial design and patient care. **Expert Review of Molecular Diagnosis**. v.18, n.7, p.601-604, 2018.

MOURA, S.; CERQUEIRA, L.; ALMEIDA, A. Invasive pulmonary aspergillosis: current diagnostic methodologies and a new molecular approach. **European Journal of Clinical Microbiology**. V.37, n.8, p.1393-1403, 2018.

NEGRI, C. E. et al. Pharmacodynamics of the Novel Antifungal Agent F901318 for Acute Sinopulmonary Aspergillosis Caused by *Aspergillus flavus*. **The Journal of Infectious Diseases**, v.217, n.7, p.1118-1127, 2017.

NIH. A Study of the Safety and Efficacy of Posaconazole Versus Voriconazole for the Treatment of Invasive Aspergillosis (MK-5592-069) Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782131>>

NUCCI, F. et al. Invasive Mold Disease in Hematologic Patients: Comparison between Fusariosis and Aspergillosis. **Clinical Microbiology and Infection**. v.24, n.10, p.1105.e1-1105.e4, 2018.

NUCCI, M. et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. **Clinical Microbiological Infection**, v.19, n.8, p.745-751, 2013.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. Invasive Mycoses: Diagnostic Challenges. **The American Journal of Medicine**, v.125, p.S14–S24, 2012.

PASTRONE, L. et al. An atypical occurrence of Aspergillosis in leukemic patient: Brief description of a clinical case. **Journal de Mycologia Médicale**, v.28, n.4, p.655-658, 2018.

PATTERSON, T. F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v.63, n.4, p.e1–e60, 2016.

PAULUSSEN, C. et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. **Microbial Technology**, v.10, n.2, p.296-322, 2017.

PAUW, B. D., et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. **Clinical Infectious Diseases**, v.46, n.12, p.1813-1821, 2008.

PEPPEL, R.J. et al. Managing Invasive Aspergillosis in haematological patients in the era of resistance PCR and increasing triazole resistance: a modelling study of different strategies. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.53, n.3, p.284-293, 2019.

PEPPEL, R.J. et al. The burden of Invasive Aspergillosis in patients with haematological malignancy: a meta-analysis and systematic review. **Journal of Infection**, v.76, n.6, p.550-562, 2018.

PERRONE, G. et al. Biodiversity of *Aspergillus* species in some important agricultural products. **Studies in Micology**, v.59, p.53-66, 2007.

POZO, R. B. M., ALONSO, M. R.; GARCIA, M. S. C. Diagnosis of invasive fungal disease in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.35, n.3, p.117-122, 2018.

RIWES, M. M.; WINGARD, J. R. Diagnostic methods for invasive fungal diseases in patients with hematologic malignancies. **Expert Review of Hematology**, v.5, n.6, p.661-669, 2012.

SAMSON, R. A. et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. **Studies in Micology**, v.78, p.141-173, 2014.

SAMSON, R. A.; VARGA, J. What is a species in *Aspergillus*? **Medical Micology**, v.47, sup.1, p.s13-s20, 2009.

SCHMIEDEL, Y.; ZIMMERLI, S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. **Swiss Medical Weekly**, [online], 2016.

ŞEYHOĞLU, E. et al. Pulmonary aspergillosis after treatment with infliximab in Still's disease and a literature review of Still's disease and pulmonary aspergillosis. **European Journal of Rheumatology**, v.5, n.1, p.75-78, 2018

SHERIF, R.; SEGAL, B. H. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v.16, n.3, p.242-250, 2010.

SUGUI, J. A. et al. *Aspergillus fumigatus* and related species. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.5, n.2, 2014.

TACCONE, F; S. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. **Critical Care**, v.19, n.7, p.1-7, 2015.

TISSOT, F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. **Haematologica**, v.102, n.3, p.433-444, 2017.

TONG, T.; SHEN, J.; XU, Y. Serum galactomannan for diagnosing invasive aspergillosis in pediatric patients: A meta-analysis. **Microbial Pathogenesis**, v. 118, p.347-356, 2018.

ULLMANN, A.J. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. **Clinical Microbiology and Infection**, v, p.e1-e38, 2018.

VALDES, I. D. et al. Comparative genotyping and phenotyping of *Aspergillus fumigatus* isolates from humans, dogs and the environment. **BMC Microbiology**, v.18, n.1, 11p, 2018.

VANDERBEKE, L. et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.31, n.6, p.471-480, 2018.

WARRIS, A.; LEHRNBECHER, T. Progress in the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Children. **Current Fungal Infection Reports**, v.11, n.2, p.35-44, 2017.

YONG, M. K.; SLAVIN, M.; KONOYIANNIS, D. P. Invasive fungal disease and cytomegalovirus infection: is there an association? **Current Opinion in Infectious Diseases**. v.31, n.6, p.481-489, 2018.

VERMA, N. et al. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections. **Liver International**, v.39, n.3, p.503-513, 2019.

APÊNDICE 1 – FICHA CLÍNICA DE COLETA DE DADOS

1. Identificação

- 1.1. Registro hospitalar: _____
- 1.2. Idade ao diagnóstico: ____
- 1.3. Gênero: Masculino Feminino
- 1.4. Raça: _____
- 1.5. Data de internação: __/__/____
- 1.6. Unidade de internação: _____
- 1.7. Data de confirmação do diagnóstico de AI: __/__/____

2. Doença de Base

- 2.1. Doença hematológica: Não Sim
- 2.1.1. Qual: _____
- 2.1.2. Data do diagnóstico ou recaída: __/__/____
- 2.1.3. Status da doença de base: Em atividade ☐ Remissão completa
Remissão Parcial Recaída Refratária ☐ Outro: _____
- 2.2. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH):
- 2.2.1. TCTH atual: Não Sim __/__/____
- 2.2.2. Tipo TCTH: Autólogo Alogênico
- 2.2.3. Fonte de células: Periférica MO Cordão Mista (periférica +MO)
- 2.2.4. Se alogênico: Aparentado Não aparentado Haplo-idêntico
- 2.2.5. Condicionamento: Mieloablativo Não mieloablativo
Intensidade reduzida
- 2.2.6. Se autólogo, data da mobilização: __/__/____

2.3. DECH

- 2.3.1. DECH: Não Sim
- 2.3.2. Tipo: Aguda Crônica Overlap
- 2.3.3. Data DECH: __/__/____
- 2.3.4. DECH aguda (grau máximo): GI GII GIII GIV
Desconhecido

2.3.5. DECH crônica: Extensa Não extensa Desconhecido

2.3.6. Órgãos acometidos: Fígado Pulmão Pele TGI Outro:

2.3.7. Tratamento: Não Corticóide Desconhecido Outro:

2.4. TCTH prévio:

2.4.1. TCTH prévio: Não Sim

2.4.2. Tipo: Não realizado Autólogo Alogênico

2.4.3. Se alogênico: Aparentado Não aparentado Haplo-Idêntico

2.5. Transplante de órgãos sólidos (TOS):

2.5.1. TOS atual: Não Sim

2.5.2. Órgão: _____

2.5.3. Data: __/__/____

2.5.4. Doador: Vivo Falecido doador padrão Falecido doador
expandido

2.5.5. Doador vivo – HLA: _____

2.5.6. Rejeição: Não Sim – celular Sim – humoral Desconhecido

2.5.7. Tratamento rejeição: ☐ Não ☐ Corticóide ☐ Desconhecido ☐ Outro:

2.5.8. TOS – Condições adicionais de risco para AI: Não Hepatite

fulminante Hemodiálise após Tx Reativação CMV últimos 6 meses
DPOC Infecção bacteriana prévia Reoperação precoce
Re-transplante Hemodiálise Tx pulmão único Tx
cardíaco com CEC Colonização prévia por Aspergillus Disfunção
do enxerto Hipogamaglobulinemia Desconhecido

2.6. Doença pulmonar estrutural:

2.6.1. Tuberculose pulmonar: Não Sim – prévia Sim – atual

2.6.2. DPOC: Não Sim Desconhecido

2.6.3. Asma: Não Intermitente Leve Moderada Grave

2.6.4. Sarcoidose: Não Sim

2.6.5. Bronquiectasia: Não Sim

2.6.6. Neoplasia pulmão: Não Sim – atual Sim – prévia

2.6.6.1. Tipo: _____

2.6.7. Radioterapia pulmonar ou peri-pulmonar: Não Sim
Desconhecido

2.6.7.1. Radioterapia – Data da última: __/__/____

2.6.8. Exacerbação bacteriana pulmonar nos últimos 3 meses: Não Sim
Sim – prévia

2.6.8.1. Número de exacerbações nos últimos 3 meses: ____

2.7. Doença reumatológica / autoimune:

2.7.1. Não LES AR Outra: _____

2.7.2. Terapia imunossupressora: _____

2.8. Outras doenças de base:

2.8.1. DM: Não Sim – insulino-dependente Sim – não-insulino
dependente

2.8.2. Cirrose: Não Sim

2.8.3. Neoplasia órgão sólido: Não Sim

2.8.3.1. Órgão: _____

2.8.4. Insuficiência Cardíaca: Não Sim

2.8.5. HIV: Não Sim

2.8.6. Imunodeficiência congênita: Não Sim: _____

2.8.7. Outra doença ou condição: Não Sim: _____

3. Hábitos de risco para AI

3.1. Etilismo: Não Sim – atual Sim – prévio Desconhecido

3.2. Tabagismo: Não Sim – atual Sim – prévio Desconhecido

3.2.1. Quantificação (maços/ano): ____

3.3. Uso de drogas injetáveis: Não Sim – qual: _____
Desconhecido

3.4. Uso de drogas inalatórias: Não Sim – qual: _____
Desconhecido

4. Terapia imunossupressora

4.1. Quimioterapia para doença hematológica maligna

- 4.1.1. QT utilizada: _____
- 4.1.2. Data da primeira infusão mais recente: __/__/____
- 4.1.3. Fase da quimioterapia: Indução Consolidação Intensificação
 Manutenção Condicionamento TCTH Outra: _____
- 4.2. Imunossupressão TCTH
- 4.2.1. Regime de condicionamento:

- 4.3. Uso de imunobiológicos
- 4.3.1. Imunobiológico –qual: _____
- 4.3.2. Data da última infusão: __/__/____
- 4.4. Outra droga imunossupressora: Não Sim – qual: _____

5. Uso de corticoides – 3 meses antes da AI

- 5.1. Corticosteroide inalatório contínuo: Não Sim
- 5.1.1. Data início: __/__/____
- 5.2. Corticosteroide sistêmico: Não Sim
- 5.2.1. Dose (mg/kg/dia – equivalente prednisona): _____
- 5.2.2. Data início: __/__/____
- 5.2.3. Dose acumulada (30 dias antes): _____ mg
- 5.3. Pulso de CE sistêmico: Não Sim
- 5.3.1. Número de ciclos: _____
- 5.4. Motivo do CE sistêmico: faz parte da QT para doença hematológica
 tratamento DECH terapia imunossupressora TOS tratamento
 rejeição TOS terapia imunossupressora doença reumatológica terapia
 doença pulmonar Desconhecido Outra -
 descrever: _____

6. Doença fúngica invasiva (DFI) pregressa

- 6.1. Não Aspergilo Fusaríose Candidíase Mucormicose
 Outra: _____
- 6.2. Caracterização da DFI pregressa: Possível Provável Provada
- 6.3. Data do diagnóstico da DFI pregressa: __/__/____

7. Caracterização do período de risco – 30 dias antes da aspergilose

- 7.1. Cirurgia de grande porte: Não Cardiotorácica Abdominal
 Neurocirurgia Genito-urinária Outra: _____
- 7.1.1. Descrever: _____
- 7.1.2. Data: __/__/____
- 7.2. Mucosite: Não Sim Desconhecido
- 7.2.1. Grau máximo: GI GII GIII GIV
- 7.3. NPT: Não Sim – nº de dias ____
- 7.4. Neutropenia:
- 7.4.1. N <500: Não Sim.
- 7.4.1.1. Data início __/__/____ Data término __/__/____
- 7.4.2. N <100: Não Sim
- 7.4.2.1. Data início __/__/____ Data término __/__/____
- 7.5. Disfunção renal (CICr < 50): Não Sim Desconhecido
- 7.6. Diálise: Não Sim – hemodiálise convencional Sim – hemodiálise
 contínua Sim – diálise peritoneal
- 7.6.1. Data início __/__/____ Data término __/__/____
- 7.7. Disfunção hepática (ALT/AST e/ou Bil >3x LSN): Não Sim
- 7.8. Ventilação mecânica Não Sim
- 7.8.1. Data início __/__/____ Data término __/__/____
- 7.9. Cateter venoso central: Não Sim – PICC Sim – curta permanência
 Sim – longa permanência
- 7.10. Antibiótico prévio: Não Sim – número: ____
- 7.11. Antifúngico prévio: Não Fluconazol Itraconazol Equinocandina
 Voriconazol Posaconazol L-AmB d-AmB ABLC
- 7.11.1. Droga/dose: _____
- 7.11.2. Motivo: Profilático Terapêutico Empírico
- 7.12. Outra infecção prévia ou concomitante:
- 7.12.1. Reativação CMV: Não Sim - __/__/____
- 7.12.2. Outra: Bacteriana Influenza Outros vírus respiratórios
 Tuberculose
- 7.12.2.1. Sítio: Pneumonia Infecção de corrente sanguínea TGI
 ITU
- 7.12.2.2. Agente: _____

8. Manifestações clínicas

8.1. Febre: Não Sim – Início: __/__/____ Desconhecido

8.2. Manifestações respiratórias: Não Sim – Início: __/__/____
Desconhecido

8.2.1. Tosse Expectoração Dor torácica Hemoptoicos
Dispneia Broncoespasmo Outra: _____

8.3. Manifestações rinossinusais: Não Sim – início: __/__/____
Desconhecido

8.3.1. Rinorreia Obstrução nasal Dor facial Edema facial
Lesão necrótica Outra: _____

8.4. Manifestações neurológicas: Não Sim – Início __/__/____
Desconhecido

8.4.1. Cefaléia Rebaixamento do nível de consciência Crise
convulsiva Confusão mental Déficit focal Outra: _____

8.5. Outras manifestações: _____ - Início __/__/____

9. Diagnóstico radiológico

9.1. TC de Tórax – Data __/__/____

9.1.1. Normal Alteração focal (1 lobo) Alteração focal (dois ou mais lobos)
Alteração difusa

9.1.2. Nódulo ≥ 1 cm Consolidação Sinal do Halo Broncograma
Aéreo Vidro fosco Impactação mucoide (padrão de árvore em brotamento)
Lesão cavitada/sinal do crescente de ar Sinal do Halo invertido
Micronódulos Infiltrado intersticial
Outra alteração: _____

9.2. TC de Seios da Face – Data: __/__/____

9.2.1. Normal Alterada unilateral Alterada bilateral

9.2.2. Topografia alterada: Maxilar Esfenoidal Etmoidal Frontal

9.2.3. Alterações: Sinusite unilateral Pansinusite Destruição óssea

9.3. Outra tomografia - __/__/____

9.3.1.

10. Biomarcadores e resultados micológicos/histopatológicos

10.1. Proteína C reativa elevada ao diagnóstico: Não Sim Desconhecido

10.2. Procalcitonina elevada ao diagnóstico: Não Sim Desconhecido

10.3. Galactomanana:

10.3.1. Galactomanana sérica colhida: Não Sim

10.3.2. Pelo menos uma amostra positiva: Não Sim

10.3.3. Data 1º GM positiva: __/__/____

10.3.4. Nº GM séricas colhidas __ nº GM séricas positivas __

10.3.5. GM LBA: Não realizada Negativa Positiva - __/__/____

10.3.6. GM LCR: Não realizada Negativa Positiva - __/__/____

11. Diagnóstico micológico e histopatológico

11.1. Pesquisa direta: Não realizada Negativa Positiva

11.1.1. Data: __/__/____

11.1.2. Material: Escarro Secreção nasal LBA Secreção traqueal
LCR Secreção abscesso Fragmento Biópsia Outro:

11.1.3. Resultado: _____

11.2. Cultura: Não realizada Negativa Positiva

11.2.1. Data: __/__/____

11.2.2. Material: Escarro Secreção nasal LBA Secreção traqueal
LCR Secreção abscesso Fragmento Biópsia Outro:

11.2.3. Resultado: _____

11.3. PCR Não realizada Negativa Positiva

11.3.1. Data: __/__/____

11.3.2. Material: Escarro Secreção nasal LBA Secreção traqueal
LCR Secreção abscesso Fragmento Biópsia Outro:

11.3.3. Resultado: _____

12. Definição final do tipo e forma clínica da AI

- 12.1. AI tipo: Provada Provável Possível
- 12.2. Data do diagnóstico clínico: __/__/____
- 12.3. Data do diagnóstico definitivo: __/__/____
- 12.4. Sítio: Pulmonar Rinossinusal Traqueobronquite SNC

Disseminada - _____

12.4.1. Identificação fenotípica: _____

12.4.2. Identificação molecular (gênero/espécie): _____

13. Terapia antifúngica:

- 13.1. Itraconazol Voriconazol d-AmB L-AmB ABLC
Anidulafungina Caspofungina Micafungina Posaconazol Outra
- 13.2. Data início: __/__/____ Data término __/__/____
- 13.3. Troca de AF: Não Sim – motivo _____

14. Evolução AI – 6 semanas

14.1. Galactomanana

14.1.1. GM 7-10 dias tratamento: Não realizada Negativa Positiva
____/____/____

14.1.2. GM 14-20 dias tratamento: Não realizada Negativa Positiva
____/____/____

14.1.3. Data da última GM positiva: __/__/____

14.2. Evolução Radiológica

14.2.1. Tipo de exame de controle: Não realizado CT tórax CT SAF

14.2.1.1. ____/____/____

14.2.1.2. Resolução completa da lesão Melhora > 50% da lesão
Melhora < 50% da lesão Sem melhora Piora da lesão ou
aparecimento de novas lesões

14.3. Evolução clínica (em decorrência da AI)

14.3.1. Necessitou de assistência ventilatória: Não Sim – não invasiva
Sim – IOT Desconhecido

14.3.2. Necessitou de UTI: Não Sim Desconhecido

14.3.3. Óbito 6 semanas: Não Sim ____/____/____

14.3.4. Resposta ao tratamento: Completa Parcial Estável
Indeterminada Falência

15. Evolução AI – 12 semanas

15.1. Galactomanana

15.1.1. Data da última GM positiva: __/__/____

15.2. Evolução Radiológica

15.2.1. Tipo de exame de controle: Não realizado CT tórax CT SAF

15.2.1.1. __/__/____

15.2.1.2. Resolução completa da lesão Melhora > 50% da lesão
Melhora < 50% da lesão Sem melhora Piora da lesão ou
aparecimento de novas lesões

15.3. Evolução clínica (em decorrência da AI)

15.3.1. Necessitou de assistência ventilatória: Não Sim – não invasiva
Sim – IOT Desconhecido

15.3.2. Necessitou de UTI: Não Sim Desconhecido

15.3.3. Óbito 12 semanas: Não Sim __/__/____

15.3.4. Resposta ao tratamento: Completa Parcial Estável
Indeterminada Falência